Б. Д. Кравчинский

Физиология водно-солевого обмена

Б. Д.

ФИЗИ

ВОДНО-СОЛ

ЖИДКО

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИЦИНСКОЙ
ЛЕНИНГРАД

Б. Д. КРАВЧИНСКИЙ

ФИЗИОЛОГИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
ЛЕНИНГРАД · 1963

Книга рассчитана на физиологов, патологов и практических врачей различных специальностей. В монографии освещаются вопросы о роли воды и солей в обмене веществ, о путях выделения воды из организма, о роли почек и внепочечных выделительных систем в поддержании постоянства «внутренней среды» организма. Рассматривается роль центральной нервной системы и эндокринных желез в поддержании водно-солевого равновесия в организме. Специальная глава посвящена лечению нарушений водно-солевого обмена.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3

Введение. Биологическая роль воды и солей в животном организме 7

Глава I. Жидкости тела 11

Распределение жидкостей по отдельным „секторам“ или „пространствам“ тела . . . . . —

Схематическое распределение основных элементов тела 12

Определение объема жидкостей тела 13

Электролитный состав жидкостей тела 18

Глава II. Группа внеклеточных жидкостей 25

Плазма крови 26

Механизм водно-солевого обмена между плазмой крови и межтканевой жидкостью 29

Глава III. Проницаемость стенки кровеносных капилляров . 33

Глава IV. Межтканевая (интерстициальная) жидкость 44

Глава V. Лимфа 53

Глава VI. Внутриклеточная жидкость 64

Глава VII. Внешний баланс воды 79

Глава VIII. Внешний баланс солей 91

Определение солевого баланса . . . . . —

Внешний баланс электролитов 94

Глава IX. Всасывание воды и солей в желудочно-кишечном тракте 100

Глава X. Основные механизмы поддержания почками гомеостаза жидкостей тела 114

Клубочковая фильтрация 115

Канальцевая реабсорбция 117

Реабсорбция электролитов 123

Реабсорбция натрия 125

Реабсорбция воды и механизм образования гипертонической мочи 132

Канальцевая секреция 144

Реабсорбция и секреция калия 146

Глава XI. Регуляция щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 149
Константность активной реакции крови 150
Роль дыхания в поддержании щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 154
Роль тканей в поддержании щелочно-кислотного равновесия 155
Роль почек в регуляции щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 157

Глава XII. Гормональная регуляция деятельности почек по поддержанию гомеостаза жидкостей тела 165
Антидиуретический гормон задней доли гипофиза . . 167
Гормон коры надпочечников — альдостерон 175
Глава XIII. Рефлекторная регуляция гомеостаза жидкостей тела 184

Глава XIV. Роль высших отделов центральной нервной системы в регуляции водного обмена 199
Жажда 202
Корковая регуляция мочеотделения 206

Глава XV. Нарушения гомеостаза жидкостей тела 212
Дегидратация и водное истощение 214
Водное отравление 219
Гипонатриемия и натриевое истощение 224
Осмотическая гипертония, гипернатриемия и избыток натрия 230
Гипокалиемия и калиевое истощение 235
Избыток калия и гиперкалиемия 244

Глава XVI. Нейроэндокринные нарушения регуляции водно-солевого обмена жидкостей тела 246
Недостаток антидиуретического гормона (несахарный диабет — diadetes insipidus) . . . . . —
Водно-солевой обмен при диабетическом ацидозе . . 250
Нарушения регуляции водно-солевого обмена при гиперфункции коры надпочечников 253
Недостаточность коры надпочечников (бронзовая — аддисонова болезнь) 255
Нарушения водного обмена при гипо- и гипертиреоидных состояниях 257

Глава XVII. Нарушения щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 258
Ацидоз . . . . . —
Алкалоз 266

Глава XVIII. Методы исследования жидкостей тела 271
Методы определения объема жидкостей тела . . . . . —
Измерение объема плазмы и крови 284
Определение содержания обменных катионов в организме 288
Метод определения удельного веса человека 291
Литература 293

ПРЕДИСЛОВИЕ

Концепция о «внутренней среде» животного организма, выдвинутая еще в середине прошлого века, является одной из наиболее плодотворных идей современной медицины. Первоначальными представлениями о «внутренней среде» мы обязаны Клоду Бернару (C. Bernard), который более 100 лет тому назад высказал гипотезу об анатомическом и функциональном единстве системы кровяной плазмы, лимфы и интерстициальных жидкостей, составляющих «внутреннюю среду» организма.

«Живой организм существует собственно не в окружающей среде (т. е. в воздухе, поскольку он дышит, и в речной или морской воде, если они являются его средой обитания), но он живет в жидкой «внутренней среде», которая состоит из циркулирующей жидкости, окружающей и омывающей все его части; это лифма или плазма, кровяная жидкость, которая у более высоких живых существ диффундирует через все ткани и тем, что она образует межклеточную жидкость, она является основой и общим фактором всего местного обмена веществ» (Клод Бернар, 1859).[1]

Описанные Клодом Бернаром элементы «внутренней среды» в настоящее время объединены в представлении о «внеклеточных жидкостях» тела, в противоположность «внутриклеточной жидкости», которая является, в свою

---

[1] Claud Bernard. Leçons sur les propriétés physiologiques et les alterations pathologiques de liquides de l'organisme, .t. I, 1859.

очередь, истинной «внутренней средой» для ультрамикроструктур клетки: митохондрий, микросом и др.

«Внутренняя среда» организма питает клетки, связывает их с внешним миром, служа в то же время для них амортизатором против воздействий. Согласно Клоду Бернару: «Постоянство «внутренней среды» является первым условием свободной и независимой жизни; эта жизнь обеспечивается с помощью механизма, поддерживающего необходимые для жизнедеятельности клеток устойчивые условия внутренней среды» (1859).

В поддержании гомеостаза «внутренней среды» принимают участие все системы животного организма. Центральная нервная система, в первую очередь кора больших полушарий головного мозга, держит под своим контролем все физиологические процессы, обеспечивающие гомеостаз жидкостей тела. По словам И. П. Павлова: «Этот высший отдел держит в своем ведении все явления, происходящие в животном организме»[1]. В известной же работе «Ответ физиолога психологам» И. П. Павлов пишет: «Под действием коры вся деятельность организма приводится во все более точное и все более тонкое соотношение, уравновешивание с окружающей средой»[2].

В свете учения И. П. Павлова о целостном изучении физиологических процессов водно-солевой обмен жидкостей тела не может рассматриваться обособленно от остальных процессов, обеспечивающих нормальный обмен веществ в тканях животного организма. Водно-солевой обмен составляет лишь одно из звеньев сложной цепи процессов обмена веществ организма.

В. Н. Черниговский (1960), развивая учение К. М. Быкова (1947) о роли коры головного мозга в регуляции состояния внутренних органов, указывает, что «если

---

[1] И. П. Павлов. Полн. собр. соч. Изд. АН СССР, 1951, кн. 2, стр. 410.

[2] И. П. Павлов. Там же, стр. 156.

стабильность внутренней среды есть условие «свободной жизни», т. е. фактор, обеспечивающий центральной нервной системе важнейшую ее функцию — приспособление к внешней среде, то и деятельность высших отделов мозга является одним из важных факторов, обеспечивающих гомеостазис»[1].

Согласно В. Н. Черниговскому (1960), в понятие гомеостазиса следует включить и регуляторные механизмы, обеспечивающие работу внутренних органов, и взаимоотношения их с высшими отделами центральной нервной системы, так как «гуморальная среда организма, ее состав есть результат деятельности внутренних органов, ее создающих»[2].

«От степени и совершенства этого гомеостаза зависит главное — целостность организма, а значит и успешное приспособление его к окружающей среде»[2].

Существующие в настоящее время живые существа являются продуктом длительного, в течение многих миллионов лет, развития. Несмотря на это состав «внутренней среды» отдельных видов животных имеет поразительное сходство в своих основных физико-химических свойствах (Болдуин — Baldwin, 1949; Флоркен — Florkin, 1944).

Этот факт указывает на известную ограниченность условий, необходимых для жизнедеятельности клеток, и на малую изменяемость этих условий с момента возникновения жизни на земле. Это единообразие, отмечаемое как в филогенезе, так и в онтогенезе, является результатом отнюдь не статистического постоянства, а динамического равновесия, непрерывно подвергающегося изменению под воздействием внешней среды и в результате обмена веществ внутри клеток.

Современная физиология водно-солевого обмена рас-

---

[1] В. Н. Черниговский. Интероцепторы. М., 1960, стр. 576.
[2] В. Н. Черниговский. Там же, стр. 533.

сматривает не столько внешний баланс введения и выведения воды и солей и их общего содержания в теле, но, главным образом, их функциональное распределение и состояние непрерывно динамического обмена между отдельными видами жидкостей тела.

Проблема водно-солевого обмена жидкостей тела, помимо большого теоретического значения, важна для терапии нарушений водно-солевого обмена, встречающихся при почечных и многих других заболеваниях.

Применение воды и электролитов в терапии получило широкое распространение, начиная со средины второй мировой войны. Целеустремленному лечебному применению воды и электролитов обязаны своим спасением многие тяжелые больные.

Анализ патологических нарушений водно-солевого обмена может содействовать лучшему пониманию его физиологических механизмов.

ВВЕДЕНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВОДЫ И СОЛЕЙ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

Специфические свойства живого вещества в основном зависят от его органических компонентов, главным образом белковых тел, находящихся в коллоидном состоянии. Однако для протекания жизненных процессов столь же необходимы содержащиеся в живой клетке и в межклеточных пространствах вода и минеральные вещества. Вода играет решающую роль в строении и обмене веществ животного организма, так как она одновременно является строительным материалом, средством набухания коллоидов, катализатором и терморегулятором. При ее обязательном участии протекают физические и химические реакции, без которых жизнь организма невозможна. Как растворитель — она идеальный переносчик солей, так как она химически мало активна и может транспортировать соли в неизмененном виде.

Вода, благодаря ясно выраженному разнообразию своих форм, занимает центральное место в процессах обмена веществ организма.

Следует отметить, что вода в химически чистом виде отсутствует в теле животных. Она связана в той или иной степени с кристаллоидами и коллоидами. В то время как для кристаллоидов вода несет функцию растворителя, коллоиды она окружает в виде так называемой воды набухания. С изменением содержания белков и электролитов изменяется также соотношение между количеством воды раствора и воды набухания.

В зависимости от степени связывания воды принято говорить:

1) о свободной или мобильной воде, составляющей основу внеклеточной и внутриклеточной жидкостей;

2) о конституционной воде, входящей в виде составной части в молекулы белков, жиров и углеводов;

3) о связанной воде, которая входит в состав коллоидных систем.

При исследовании движения жидкостей в человеческом организме нас интересует преимущественно свободная или мобильная вода, так как при нарушениях водного обмена можно ожидать изменений только в мобильной воде.

Вода обладает способностью проникать через большую часть мембран во все органы тела, так что можно говорить, помимо циркуляции крови и лимфы в сосудистом русле, о постоянном непрерывном движении жидкостей в теле человека. Это движение имеет чрезвычайно важное значение в процессах обмена веществ. Через его посредство осуществляется снабжение клеток кислородом и питательными веществами, а также обратная доставка продуктов распада от клеток к органам выделения.

Движение воды в теле обеспечивается благодаря постоянному изменению состояния воды в организме; в кровяном русле она слабо связана с белками плазмы; в интерстиции она, по-видимому, не существует в виде свободной жидкости, но распространяется вдоль соединительнотканных клеток интерстиция, в то время как в клетках она относительно прочно связана в виде плазматической жидкости. В норме, помимо интраваскулярной жидкости (крови и лимфы), большие скопления свободной жидкости имеются лишь в немногих местах человеческого тела. Лишь при отеке и серозных выпотах появляются значительные скопления жидкостей.

Кристаллоиды обладают определенной растворимостью и образуют стойкие истинные растворы. Растворенные кристаллоиды отличаются значительной скоростью диффузии. Электролиты в растворе частично или полностью диссоциированы на ионы и поэтому состоят частью из электролитически диссоциированных молекул, частью из неактивных молекул. Последние, однако, при разбавлении превращаются в активные молекулы, так что в бесконечно разбавленных растворах содержатся лишь активные (в электролитическом и химическом отношении) молекулы. Это свойство электролитов находиться в водном растворе в частично ионизированном состоянии и является исходным пунктом их способности вступать в химические реакции.

Биологическая роль электролитов заключается в их осмотическом действии, в поддержании ими электронейтральности в биологических жидкостях тела и в их влиянии на протекание энзимных реакций.

В больших скоплениях жидкостей тела положительно и отрицательно заряженные частицы находятся в таких количествах, что их заряды нейтрализуются. Общее состояние электронейтральности в жидкостях тела не исключает местной разницы потенциалов, какая существует в возбужденных тканях, например в мышцах и нерве.

Однако в сравнении с общим содержанием электролитов в жидкостях тела количество электролитов, участвующих в изменениях, связанных с деятельностью нерва и мышцы, относительно невелико.

В целом ряде физиологических процессов, имеющих большое значение для нормальной жизнедеятельности организма, осмотические явления играют решающую роль. Бóльшая часть содержащейся в клетке воды удерживается в ней, по-видимому, осмотическими силами. Преимущественно на разности осмотических давлений основан обмен воды между клетками и внеклеточным пространством, между интравазальным и интерстициальным пространством.

Постоянство осмотического давления зависит от постоянства концентрации. В биологических жидкостях, представляющих сложную комбинацию молекулярных, ионных и коллоидных растворов, осмотическое давление, несмотря на громадную разницу в величине частиц, определяется их суммарной осмотической концентрацией. Однако решающей для величины осмотического давления биологических жидкостей является концентрация ионизированных электролитов.

Отсутствие характерных признаков истинного раствора заставляло рассматривать коллоидные растворы как простые взвеси коллоидного вещества. Однако в последующем сделались известными различные «полуколлоиды» (как декстрин и пептон), представляющие переходы от типичных коллоидов к истинным растворам. Многие коллоиды были получены также в кристаллическом состоянии (гемоглобин, яичный альбумин и др.). Выработаны также методы, позволяющие приготовлять коллоидные растворы типичных кристаллоидов. В за-

висимости от характера растворителя одно и то же вещество может обнаруживать то коллоидные, то кристаллоидные свойства. Таким образом, вернее говорить не о коллоидных веществах, а лишь о коллоидном состоянии вещества. Название коллоида должно включать не только коллоидно растворенное вещество, но и его растворитель; совместно они образуют коллоидную систему. Коллоидный раствор состоит из дисперсной фазы, дисперсионной среды и стабилизатора. Обязательной составной частью всякого коллоидного раствора является электролит или другое вещество, придающее устойчивость коллоидному раствору и называемое стабилизатором. Свойства коллоидного раствора зависят не только от размеров коллоидных частиц и степени их комплексности, но и от присутствия того или иного стабилизатора. Коллоидные растворы очень легко изменяют степень дисперсности. Достаточно самого незначительного внешнего воздействия, чтобы коллоидные частицы объединились в более крупные агрегаты.

Для коллоидного тела, каким является протоплазма, не существует резкой грани между твердым и жидким состоянием, которая характерна для кристаллоидов. Коллоидный раствор может быть в одних случаях почти таким же текучим, как чистая вода, а в других (по мере возрастания вязкости) гидрозоль постепенно переходит в гидрогель.

Такие вещества, как углеводы и белки, получили название биоколлоидов, их изучение представляет наибольший интерес для биологов и врачей. Биоколлоиды являются наиболее сложными из органических веществ. Особенно сложным является строение протоплазмы. В противоположность старым представлениям о протоплазме как о вязкой слизи, стоящей на грани между жидким и твердым состоянием, цитоплазма обладает значительно более жидкой консистенцией. Вязкость цитоплазмы колеблется в очень широких пределах. Возбуждение клетки сопровождается обратимым увеличением вязкости цитоплазмы. При повреждении и отмирании наступает необратимое увеличение вязкости цитоплазмы вследствие ее коагуляции.

Клеточные процессы сопровождаются значительными изменениями вязкости протоплазмы, связанными с обратимыми превращениями геля в золь.

ГЛАВА I

ЖИДКОСТИ ТЕЛА

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИДКОСТЕЙ ПО ОТДЕЛЬНЫМ «СЕКТОРАМ» ИЛИ «ПРОСТРАНСТВАМ» ТЕЛА

Для лучшего понимания процессов водно-солевого обмена в физиологию введены понятия о «пространствах» (raum) или «секторах» (secteur, compartment) тела, занимаемых той или иной жидкостью тела: внутриклеточный и внеклеточный. Последний состоит из внутрисосудистого (интравазального) и *межтканевого* (интерстициального) «секторов» тела. Эти «секторы» тела представляют собой в известном смысле анатомо-физиологические единства, характеризующиеся не только определенными морфологическими чертами, но и особыми функциональными свойствами.

Исходя из этого, жидкости тела могут быть разделены на две основные группы: 1) группа внутриклеточных жидкостей; 2) группа внеклеточных жидкостей.

Внутриклеточные жидкости могут быть обозначены по отдельным органам: печеночная, мышечная и другие внутриклеточные жидкости.

Внеклеточные жидкости делятся на интраваскулярную (плазма крови и лимфа) и интерстициальную группы. Последняя, в свою очередь, может быть разделена на *соединительнотканную жидкость* (жидкость в фасциях, в ретикулярных тканях, в сухожилиях, хрящах и т. д.) и *интерстициальную* (межтканевую), в узком смысле этого слова. Внеклеточные жидкости (кровь, лимфа и интерстициальная жидкость) относительно близки по своему химическому составу и поэтому они объединены в одну общую группу.

СХЕМАТИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ТЕЛА

Весь организм человека по биохимическому составу может быть схематически разделен на жир, неорганические вещества костного скелета, «твердый остаток» клеток, состоящий преимущественно из белков, внутриклеточную и внеклеточную жидкости.

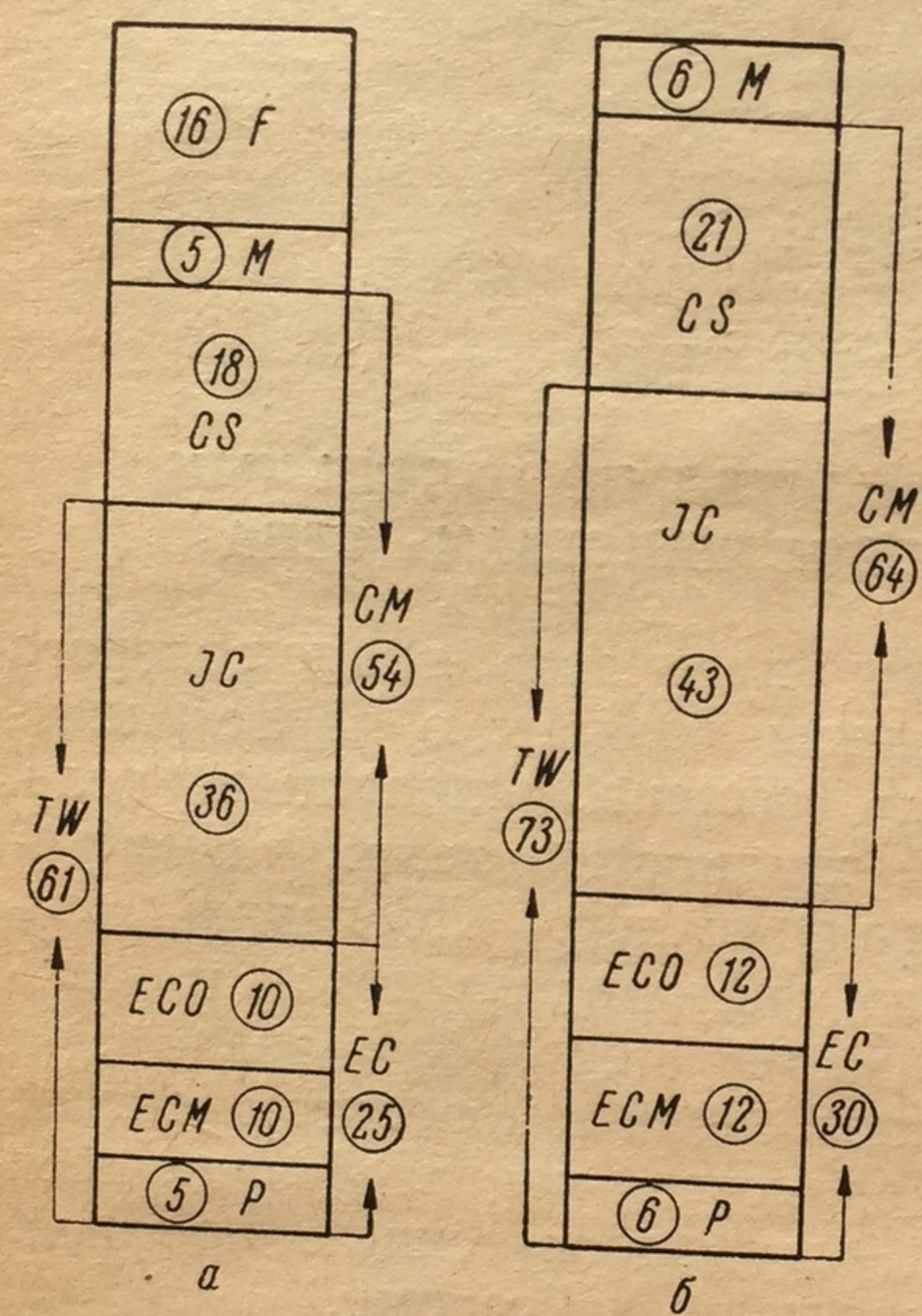

Рис. 1. Схематическое распределение основных видов жидкостей (в %) цельного тела и тела, свободного от жира (модифицировано по Блеку, 1957, и Уэледжу, 1952).

а — цельное тело; *б* — тело, свободное от жира; *EC* — внеклеточная жидкость; *ECO* — внеклеточная „организованная" жидкость; *ECM* — внеклеточная „мобильная" жидкость; *JC* — внутриклеточная жидкость; *P* — плазма; *CS* — „твердый остаток" клетки; *M* — неорганические вещества; *F* — жир; *TW* — общее содержание воды в теле; *CM* — масса клеток.

Водно-солевой обмен жировых клеток относительно ничтожен и содержание в них воды невелико. Больше всего варьирует в организме содержание жира. Свободная же от жира масса тела в меньшей степени подвержена изменениям.

Содержание воды в свободной от жира массе тела весьма постоянно как в отношении общего количества воды, так и ее распределения по отдельным секторам тела. Поэтому многие исследователи предпочитают измеренное общее количество жидкости и ее количество в отдельных секторах тела относить не к общей массе тела, а к весу свободного от жира тела.

На рис. 1 представлено схематическое распределение основных элементов цельного тела (по Уелледжу — Wallage, 1952) и свободного от жира тела человека. Абсолютные объемы внутриклеточной и внеклеточной жидкостей, а также общее содержание жидкостей остаются при этом неизменными.

Содержание жира у человека (in vivo) можно определить двумя методами. Один из них (Бенке — Behnke, 1942, 1945) основан на принципе, что жирный и тощий человек имеют различный удельный вес. Исходя из того, что тощее тело имеет определенный постоянный удельный вес 1,100, а жир имеет удельный вес 0,93, можно по снижению удельного веса тела испытуемого вычислить процентное содержание жира. Метод определения удельного веса человека описан на стр. 291.

Другой метод основан на определении абсолютного общего содержания воды в теле (Соберман, Броди, Леви, Аксельрод и Стил — Soberman, Brodie, Levy, Axelrod a. Steele, 1945).

Как видно из рис. 1, у взрослого здорового человека общее содержание воды составляет около 73% веса свободной от жира массы тела. Зная общий вес тела (в *кг*) и измерив общее содержание воды в теле, можно грубо определить у данного лица содержание жира, а также вес свободной от жира массы тела. Так, при весе тела в 70 *кг* и общем содержании воды в теле 43,8 *л* легко найти, что вес свободной от жиры массы тела равен 60 *кг*, а вес жира — 10 *кг*.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Измерение содержания воды путем высушивания тканей. Содержание воды в тканях и органах человеческого тела, измеренное путем их высушивания, в большинстве случаев равно 70—85% их общего веса. Только в тканях с большим количеством плотных межтканевых веществ (кость, хрящ), а также в жировой ткани ее содержание значительно ниже (табл. 1).

Общее содержание воды в теле. Об изменениях общего содержания воды в теле человека судят по изменениям в весе тела за более или менее длительный период времени (не менее суток) при обязательной поправке на вес принятой пищи и воды, вес экскретов, потерю углекислоты с выдыхаемым воздухом и неощущаемые потери воды кожей и легкими. Очень быстрые изменения в весе тела обычно являются следствием изменений в балансе жидкостей тела. Изменения в содержании жира в теле протекают более медленно.

Таблица 1

Содержание воды в некоторых органах и тканях человека
(по Абдергальдену)

Органы и ткани	Содержание воды (в %)	Органы и ткани	Содержание воды (в %)
Скелет	22	Селезенка	76
Жировая ткань . .	30	Поджелудочная железа	78
Хрящ	55	Легкое	79
Печень	70	Сердце	79
Мозг (белое вещество)	70	Соединительная ткань	80
Кожа	72	Почки	83
Мышцы	70	Мозг (серое вещество)	86

Об изменениях в содержании жидкостей в теле человека принято также судить по общему балансу воды путем учета приема и выведения жидкостей с обязательной поправкой на воду окисления и на неощущаемые потери воды кожей и легкими.

Согласно данным Эйделмена и сотрудников (Edelman et. al., 1952), общее содержание жидкостей в теле, измеренное с помощью окиси дейтерия, в среднем, у молодых мужчин равно 61,1% веса тела, а у молодых женщин — 51,2% веса тела.

В табл. 2 приведены краткие выдержки из обширных данных Эйделмена и сотрудников.

Приведенные данные Эйделмена и сотрудников говорят о зависимости общего процентного содержания воды от возраста: у новорожденных детей оно достигает 80% веса тела. С возрастом процентное содержание воды снижается, достигая к 16 годам в среднем 64% веса тела; в детстве у мальчиков и девочек содержание воды в теле почти одинаковое. Лишь к половой зрелости начинает проявляться разница между полами. Относительно более низкое процентное содержание воды в теле у женщин, по сравнению с мужчинами, связано с относительно большим количеством у них жировой ткани. В пожилом возрасте процентное общее содержание воды в теле снижается.

Ярким примером влияния количества жира на величину процентного содержания воды являются данные

Таблица 2

Общее содержание воды в теле у здоровых лиц, в зависимости от пола и возраста

(средние данные)

Число исследованных	Пол	Возраст	Вес тела (в *кг*)	Общее содержание воды (в *л*)	Общее содержание воды (в % к весу тела)	
					среднее	колебания
7	—	14 дн.	3,16	2,42	76,7	71,8—83,0
4	—	2 мес.	5,20	3,44	66,0	63,1—67,8
4	—	9,6 „	8,36	5,14	61,3	57,0—70,8
11	—	$4^1/_2$ г.	16,60	9,77	58,9	55,2—62,8
9	мужск.	13 л.	46,80	27,90	59,0	31,8—63,2
34	„	25 „	72,60	44,10	61,1	53,3—70,3
10	„	40,9 „	79,40	43,80	55,4	44,7—64,1
6	„	66 „	70,7	38,10	54,3	47,8—62,8
6	женск.	12,8 л.	44,6	25,0	56,2	49,8—59,5
18	„	23,8 г.	57,9	29,4	51,2	45,6—59,9
6	„	47,3 „	58,8	28,3	48,2	40,5—54,3
5	„	73,0 „	61,5	28,4	46,1	42,0—53,4

Стила и сотр. (Steele et al., 1950), определявших общее содержание воды в теле до и после курса лечения похуданием (табл. 3). Общее содержание воды (в литрах) осталось неизмененным, в то время как процентное содержание ее после похудания резко повысилось.

Таблица 3

Влияние количества жира на процентное содержание воды в теле

Наименование	До лечения	После лечения
	похуданием	
Вес тела (в *кг*)	114,0	87,8
Общее содержание воды (в *л*) . . .	34,4	35,7
Общее содержание воды (в % к весу тела)	30,1	41,0

Объем внеклеточной жидкости. В табл. 4 приводится составленная Керпел-Фрониусом (Kerpel-Frönius, 1959) сводка результатов определения объема внеклеточной жидкости различными исследователями с помощью указанных ниже веществ.

Таблица 4

Объем внеклеточной жидкости

Вещество	Объем распределения (в % к весу тела)	Автор
Cl^{38}	26,5	Гембл и Робертсон (Gamble a. Robertson, 1952)
Бромид . . .	29,1	Те же
„ . . .	27,3	Дин и др. (Dean et al., 1952).
„ . . .	28,7	Даннинг и др. (Dunning et al., 1951)
Na^{24}	31,9	Гембл и др. (Gamble et al., 1953)
Na^{24}	28,3	Форбс и Перли (Forbs a. Perley, 1951)
Тиоцианат . .	26,4	Меч и Оудиер (Mach a. Odier 1946)
„	23,1	Феллерс и др. (Fellers et al., 1949)
„	23,5	Кис и др. (Keys et al., 1950)
„	24,0	Шварц (Schwartz, 1950)
„	25,0	Калтрейдер и др. (Kaltreider et al., 1941)
Инулин . . .	16,0	Левит и Годино (Levitt a. Gaudino, 1950)
„	15,0	Берджер и др. (Berger et a., 1949)
„	16,0	Шварц (1950)
Сахароза . . .	20,5	Гембл и др. (1953)
„	17,7	Дин и др. (1952)
Маннитол . .	17,7	Ньюмен и др. (Newman et all., 1944)
Тиосульфат . .	16,6	Кардозо (Cardozo) и Эйделмен (1951)

Как видно из табл. 4, объем внеклеточной жидкости, полученный с помощью определения объема распределения группы хлора, составляет от 26 до 32% веса тела, а группы сахароподобных веществ (инулина, маннита и сахарозы) — только 15—20%.

Из группы нефизиологических неорганических анионов тиоцианат дает величины, близкие к группе хлора (23—26%), а тиосульфат — величину, близкую к группе сахароподобных веществ (16—17%).

Эти большие расхождения в величинах объема внеклеточной жидкости, получаемые различными методами, объясняются тем, что объем распределения хлора отображает объем всей внеклеточной жидкости, включая

интерстициальную и соединительнотканную жидкости, в то время как объем распределения инулина дает представление только о мобильной части внеклеточной жидкости. Инулин медленно диффундирует благодаря большой величине его молекулы (молекулярный вес — 5000) и в то же время быстро выводится клубочковой фильтрацией.

Таким образом, «хлоридное», «бромидное» и «тиоцианатное» «пространства» могут приниматься за истинную меру внеклеточного сектора. Однако определение «хлоридного пространства» дает на несколько процентов более высокие результаты, благодаря наличию следов хлора внутри клеток.

Определение объема распределения $Na^{\cdot}$ для измерения внеклеточного объема неприменимо, так как $Na^{\cdot}$ является не только внеклеточным элементом, но и входит в состав скелета. При использовании же определения объема распределения инулина и других сахароподобных веществ необходимо делать поправку на объем соединительнотканной жидкости.

Сопоставление всех приведенных в табл. 4 данных позволило Керпель-Фрониусу прийти к заключению, что общий объем внеклеточных жидкостей у здорового молодого человека составляет около 25% веса тела, из них: плазма крови — 5%, «мобильная часть» внеклеточной жидкости — 10% и соединительнотканная (межфиброллярная) жидкость — 10%. Следовательно, изменения объема внеклеточной жидкости можно с удовлетворительной точностью определять по общему балансу хлора (описание методики дано в главе XVIII).

Объем внутриклеточной жидкости. Прямое измерение содержания внутриклеточной воды в отдельных органах, а тем более общего содержания внутриклеточных жидкостей всего тела невозможно. Поэтому об объеме внутриклеточной жидкости принято судить по разности между общим объемом жидкости тела и объемом внеклеточной жидкости. Если исходить из величины общего объема жидкостей тела, равной 61,1% (по Эйделмену) и величины объема внеклеточной жидкости (по «хлоридному пространству»), равной 25%, то объем внутриклеточной жидкости составляет — 61,1 — — 25 = 36,1% веса тела.

Согласно Мак-Кенсу (McCance, 1950), у новорож-

денных общее содержание воды в теле достигает 80%; при этом внеклеточной жидкости — 50% веса тела, а внутриклеточной — только 30%. Таким образом, у новорожденных относительная доля общего веса тела, падающая на внеклеточную жидкость, в 2 раза больше, чем у взрослых, относительный же объем внутриклеточной жидкости равен только 83% относительного объема внутриклеточной жидкости взрослого.

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ СОСТАВ ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Электролитный состав внеклеточной жидкости может быть определен путем анализа плазмы крови; результаты являются типичными для внеклеточной жидкости большей части тканей, за исключением костной ткани и тканей, богатых коллагеном, как сухожилия. Состав внутриклеточной жидкости труднее определить, так как внутриклеточная жидкость не может быть получена без примесей внеклеточной жидкости, за исключением отмытых эритроцитов, которые успешно были использованы при исследованиях переноса катионов.

Однако эритроциты не могут быть приняты в качестве общих представителей всех клеток тела. К тому же отмытые эритроциты при их отделении претерпевают значительные изменения в своем составе.

Прямое сравнение содержания электролитов в плазме и в цельной мышечной ткани не может дать точных сведений о разнице в составе между внеклеточной и внутриклеточной жидкостями, так как некоторая часть жидкости из пробы мышц является внеклеточной. Кроме того, мышечная ткань содержит значительно больше неэлектролитов (главным образом белков), чем плазма.

Для того, чтобы определить истинный состав внутриклеточной жидкости (по Хастингсу — Hastings, 1940), необходимо высчитать, сколько внеклеточной жидкости содержится в мышце, а также вычесть количество внеклеточных электролитов из общего содержания электролитов в мышце.

Общепринятым является положение, что хлор содержится исключительно во внеклеточной жидкости. С помощью определения «хлоридного пространства» в мышце (путем деления общего содержания Cl′ в мышце на

концентрацию Cl' во внеклеточной жидкости), можно вычислить объем внеклеточной жидкости в пробе мышц. Вычтя его из общего содержания жидкости в мышце, мы найдем объем внутриклеточной жидкости. Умножив объем внеклеточной жидкости на концентрацию электролитов во внеклеточной жидкости (плазме), мы можем определить содержание внеклеточных электролитов в пробе мышц. Путем вычитания из общего количества электролитов в пробе содержания внеклеточных электролитов можно найти количество внутриклеточных электролитов и по величине массы клеток определить также концентрацию внутриклеточных электролитов.

Нет сомнения, что эти расчеты, даже правильно проведенные, содержат некоторые источники ошибок, так как стенки клеток не являются полностью непроницаемыми для иона хлора, как это ранее полагали.

Однако приведенный метод является наиболее доступным для получения достоверных представлений об электролитном составе внутриклеточной жидкости.

Концентрация электролитов внутриклеточной жидкости может быть вычислена в *мэкв/л*, что дает возможность сравнения концентрации электролитов внеклеточной и внутриклеточной жидкостей. Однако полученные величины зависят не только от изменений в концентрации электролитов, но и от изменений в содержании воды в мышечной пробе. Поэтому ряд исследователей предлагает концентрацию внутриклеточных электролитов относить к 100 *г* свободного от жира твердого вещества ткани, общему содержанию азота в ткани, неколлагенному азоту и т. д.

Однако для целей сравнения выгоднее пользоваться общим методом вычисления в *мэкв/л* при определении концентрации электролитов внутриклеточной жидкости.

В табл. 5 представлены данные о концентрации электролитов в отдельных жидкостях тела (по Гемблу, 1951, и по Керпел-Фрониусу, 1959). Данные о плазме крови взяты по Гемблу (1954). Концентрации электролитов в плазме крови почти постоянные, колебания их в норме невелики $Na^{\cdot}$ — 135—145; $K^{\cdot}$ — 3,9—5,8; $Cl^{\cdot}$ — 96—108; HCO_3' — 24—28 *мэкв/л*.

Концентрации электролитов в воде плазмы крови вычислены путем приведения концентрации электроли-

Таблица 5

Концентрация электролитов в отдельных жидкостях тела в *мэкв/л* (по Керпел-Фрониусу)

Катионы	Плазма крови	Эритроциты	Вода плазмы крови	Интерстициальная вода	Вода мышц	Общая внутриклеточная жидкость тела человека		
						а	б	в (по Гемблу)
Na	142	23	153	145	10	37	18	8
K	5	99	5,4	4	161	112	139	151
Ca	5	—	—	—	2	—	—	2
Mg	3	—	—	—	26	—	—	28
Общая сумма катионов	155				199			189
Анионы:								
HCO	27	—	29	30	—	—	—	10
CL^3	103	54	111	116	15	25	—	—
PO_4	2	—	—	—	—	—	—	100
SO_4	1	—	—	—	—	—	—	10
Органические кислоты	6	—	—	—	—	—	—	4
Белки	16	—	—	—	—	—	—	65
Общая сумма анионов	155							189

тов плазмы крови к содержанию воды в плазме крови (определяемых путем вычитания концентрации белков в плазме, равной 7%).

Для определения концентрации в интерстициальной воде концентрация $Na^{\cdot}$ в воде плазмы умножается на 0,95 (фактор Доннана по Ван-Слайку), а концентрация Cl' делится на этот же фактор. Концентрации электролитов в воде мышц вычисляются по вычитании «хлоридного пространства» по Хастингсу (1940).

Для общей внутриклеточной жидкости тела взяты величины (табл. 5): а) по Дину и Смиту (1952), определявших общее содержание воды у здоровых взрослых мужчин с помощью антипирина, общее содержание $K^{\bullet}$ и $Na^{\bullet}$ — с помощью изотопов, Cl' — по бромидам; б) базируясь на тех же данных Дина и Смита (1952), общее содержание внутриклеточной воды вычисляется путем вычитания из общего содержания воды не «сахарозного пространства» (17,7%), но корригированного «хлоридного пространства» (25% веса тела); в) в столбце «в» приведены концентрации электролитов внутриклеточной жидкости по Гемблу (1951).

На рис. 2 представлены концентрации главных катионов и анионов плазмы и внутриклеточной жидкости (по Блеку — Black, 1957).

Концентрации катионов и анионов, выраженные в *мэкв/л*, во внеклеточной и внутриклеточной жидкостях, уравновешивают одна другую, следовательно, обе жидкости близки к нейтральной реакции. Во внеклеточной жидкости с pH = 7,4 имеется лишь небольшой избыток катионов. Во внутриклеточной жидкости с pH=7,0 имеется ничтожно малый избыток анионов. Следовательно, практически можно говорить о равенстве общих концентраций катионов и анионов.

Общая молярная концентрация электролитов жидкости равна двойной молярной концентрации катионов. Это особенно важно для внеклеточной жидкости, в которой молярная концентрация $Na^{\bullet}$ составляет более 90% общей молярной концентрации катионов, а большая часть анионов (Cl' и HCO_3') моновалентны. Поэтому удвоение концентрации $Na^{\bullet}$ (в *мэкв/л*) во внеклеточной жидкости дает величину, которая всего лишь на 20% меньше общей осмомолярности (в *мМ/л*) внеклеточной жидкости. В результате этого определение концентрации $Na^{\bullet}$ является достаточным показателем осмомолярности внеклеточной жидкости.

Концентрации катионов на 1 *л* воды во внутриклеточной жидкости выше, чем во внеклеточной жидкости (табл. 5, рис. 2), что должно говорить о более высокой осмотической концентрации в клетках.

Однако Гембл (1951) и Питерс (Peters, 1949) подчеркивают, что «большая высота» ионограммы внутриклеточой жидкости является только иллюзией более вы-

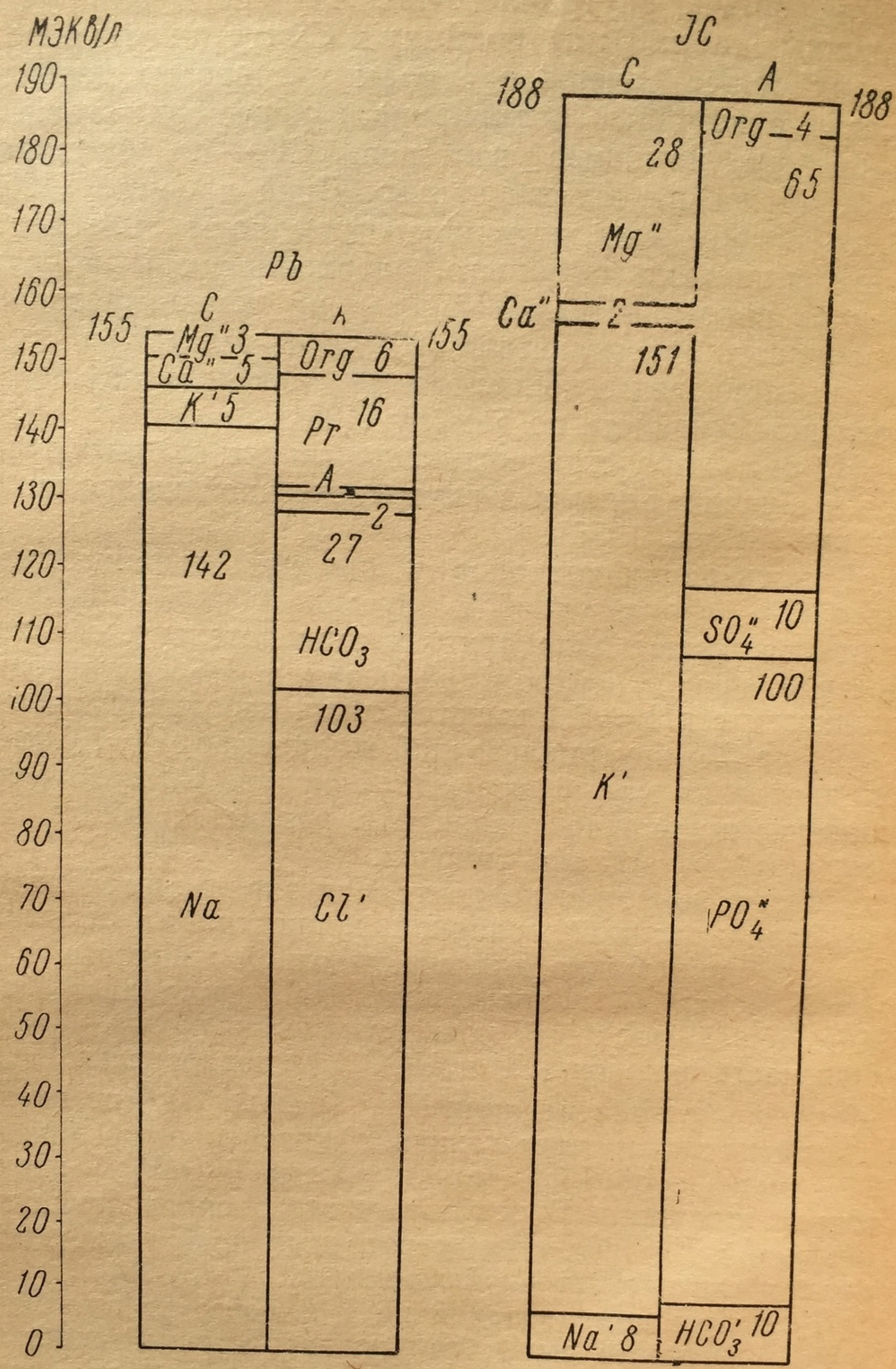

Рис. 2. Содержание основных катионов и анионов в плазме крови и внутриклеточной жидкости (по Блеку, 1957).

Pb — плазма крови; *JC* — внутриклеточная жидкость; *C* — катионы; *A* — анионы; *Pr* — белки; *Org* — органические кислоты.

сокой ионной концентрации, так как величины выражены в *мэкв/л*, а не в *мМ/л*.

Для внеклеточной жидкости это не составляет никакой разницы, так как основные электролиты плазмы крови моноваленты и число электрических зарядов такое же, как число отдельных частиц.

Во внутриклеточной же жидкости основные анионы поливалентны; доля органических фосфатов и белков в осмотической концентрации значительно меньше доли моновалентных ионов.

Точно так же среди катионов внутриклеточной жидкости двувалентный ион $Mg^{\cdot\cdot}$ имеет осмомолярность вдвое меньшую, чем его нейтрализующий эффект.

Если концентрации электролитов внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, приведенные в табл. 5, выразить в осмомолях/литр, то осмомолярность электролитов плазмы крови равна 285 *мМ/л*, а внутриклеточной жидкости = 270 *мМ/л* (рис. 3).

Имея в виду трудности определения концентрации внутриклеточных электролитов и валентность внутриклеточных белков и фосфатов, эти данные следует толковать как исключающие наличие большой разницы в осмомолярности по обе стороны клеточной мембраны.

Концентрация электролитов, в особенности $Na^{\cdot}$ и $Mg^{\cdot\cdot}$, в жидкостной среде организма является важным фактором для активности некоторых энзимов, участвующих в процессе анаэробного и аэробного гликолиза и накопления энергии в форме высокоэнергетических фосфатных соединений (Кребс — Krebs, 1954). $K^{\cdot}$ и $Mg^{\cdot\cdot}$ являются активаторами, а $Na^{\cdot}$ — ингибитором энзима трансфосфорилазы, участвующего в обмене аденозинтрифосфорной и пировиноградной кислот. Этот энзим обусловливает образование и расщепление высокоэнергетических фосфатных соединений (Бойер, Ларди и Филлипс — Boyer, Lardy a. Phillips, 1943). Ионы магния являются необходимыми участниками в энзиматическом фосфорилировании глюкозы, которым начинается анаэробный гликолиз, а также в кетокарбоксилировании, участвующем в цикле лимонной кислоты (Фратон и Симмондс — Fruton a. Simmonds, 1953).

Эти влияния электролитов на энергетический обмен могут быть показаны не только in vitro, но и проиллю-

стрированы на примерах дефицита электролитов в целостном организме. Так, дефицит $K^{\cdot}$ нарушает использование углеводов (Гарднер и др. — Gardner et al., 1952) и вызывает понижение синтеза белка (Кеннон, Фрезиер и Хьюгс — Cannon, Frasier a. Hugues, 1952).

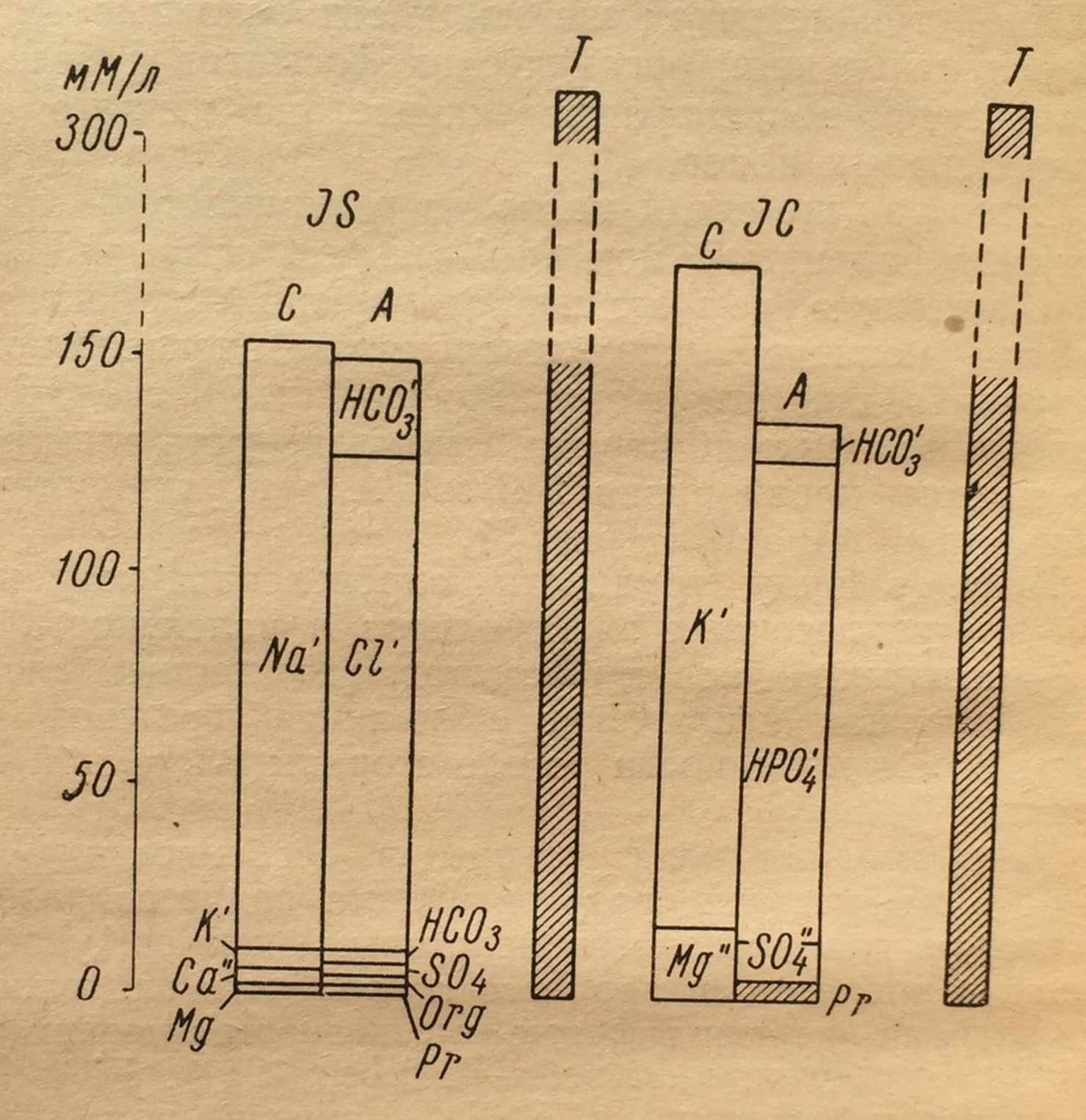

Рис. 3. Осмотическая концентрация интерстициальной (*JS*) и внутриклеточной (*JC*) жидкостей тела (по Гемблу, 1951)

T — общая осмомолярность; остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

Помимо перечисленных основных функций электролитов, следует указать и на некоторые специальные функции отдельных электролитов, например натрия и калия, в процессе возбуждения нерва, участие кальция в свертывании крови, в раздражимости сократительных тканей и в образовании костной ткани.

ГЛАВА II

ГРУППА ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЖИДКОСТЕЙ

Представление о внеклеточной жидкости как об однородной гомогенной системе является только полезным упрощением. Согласно Менери (Manery, 1954), речь идет о «не вполне определимом физиологическом единстве», состоящем из плазмы крови, лимфы, интерстициальной и соединительнотканной жидкостей и внеклеточной жидкости полостей тела. Каждая из этих жидкостей в общем похожа на плазму крови, но с некоторыми отличиями, соответственно ткани, в состав которой она входит.

По Эйделмену (1956), в группу внеклеточных жидкостей включаются: плазма крови, интерстициальная жидкость, «организованная» соединительнотканная жидкость и «трансцеллюлярные» жидкости. Последние не состоят в простом диффузионном равновесии с плазмой крови, но образуются в результате активной деятельности клеточных транспортных механизмов. К этой группе относятся жидкости желудочно-кишечного тракта (пищеварительные соки), синовиальная жидкость, спинномозговая жидкость, камерная влага глаз и содержимое почечных канальцев. Однако «трансцеллюлярные» жидкости Эйделмена вряд ли могут быть отнесены безоговорочно к группе внеклеточных жидкостей ввиду их резкого отличия от других видов внеклеточных жидкостей как по происхождению, так и по химическому составу.

Между другими видами группы внеклеточных жидкостей имеются лишь незначительные количественные отличия по их химическому составу, которые обусловлены наличием мембран, разделяющих эти жидкости и затрудняющих процесс диффузии. Так, внутрисосудистая жидкость (плазма крови) отделена от интерстициальной жидкости стенкой кровеносных капилляров, через которую происходят процессы ультрафильтрации и обратной резорбции плазмы крови, благодаря чему легко устанавливается почти одинаковая концентрация растворенных веществ по обе стороны капиллярной стенки. Диффузионное же равновесие между различными видами соединительнотканной жидкости устанав-

ливается с трудом и с значительным запозданием, благодаря наличию прочных соединительнотканных мембран.

Все перечисленные виды содержащих NaCl внеклеточных жидкостей составляют функциональное единство, поскольку они образуют «внутреннюю среду» для клеток, являются исходным материалом для образования пищеварительных соков и мочи и, наконец, обеспечивают жизненную функцию — кровообращение.

ПЛАЗМА КРОВИ

Постоянная циркуляция части внеклеточной жидкости, заключенной в сосудистой системе, приводит к быстрому выравниванию по всей внеклеточной жидкости отдельных различий в концентрациях, возникающих в результате непрерывного процесса обмена веществ. Через посредство крови в интерстициальные жидкости тела приносятся от всасывающих поверхностей питательные вещества, кислород и гормоны, и выносятся от места их образования к органам выделения продукты обмена.

В результате циркуляции крови устанавливается гуморальная связь между органами тела.

Объем циркулирующей плазмы крови составляет только около одной пятой части всей внеклеточной жидкости. Относительно большое количество внеклеточной жидкости, по сравнению с объемом циркулирующей плазмы, и растяжимость сосудистой системы наилучшим образом обеспечивают константность объема циркулирующей крови и величины кровяного давления при всех возможных колебаниях количества внеклеточной жидкости.

Источником энергии для быстрого движения циркулирующей части внеклеточной жидкости является сокращение сердечной мышцы. Движение крови против сопротивления периферических кровеносных сосудов и вязкость крови предопределяют наличие физиологически константной величины кровяного давления, обеспечивающего непрерывный обмен жидкости между кровью и экстравазальной жидкостью. Благодаря этому происходит быстрое выравнивание местных изменений концентрации внеклеточной жидкости.

Находящиеся во взвешенном состоянии в интравазальной части внеклеточной жидкости эритроциты представляют собой специализированную ткань, пронизывающую весь организм и быстро циркулирующую в нем.

Наличие внутри эритроцитов высокой концентрации хромопротеида гемоглобина обеспечивает крови высокую способность по транспорту кислорода и снабжению им всего организма.

Кровь представляет собой коллоидный раствор, в котором взвешены клеточные образования: эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Плазма составляет у человека около 55% объема крови. Плазма является водным раствором неорганических солей, органических кристаллоидов и коллоидов. По составу плазма крови идентична внесосудистой внеклеточной жидкости (интерстициальной жидкости), исключая содержание белков (см. табл. 5). Стенки капилляров мало проницаемы для белковых тел и свободно проницаемы для кристаллоидов и воды. Осмотическое давление крови и всей внеклеточной жидкости определяется концентрацией кристаллоидов.

Кровь человека отличается постоянной величиной осмотического давления, являющейся одним из непременных условий нормальной жизнедеятельности организма. Осмотическое давление крови при температуре тела равно 7,7—8,1 *атм*. Согласно криоскопическим измерениям снижение точки замерзания крови у человека лежит между 0,55 и 0,58°, равняясь в среднем 0,56°С и лишь в патологических состояниях выходит из этих пределов.

Благодаря тому, что концентрация кристаллоидов и ионов плазмы одинакова по обе стороны капиллярной стенки, обусловленное ими высокое осмотическое давление становится неэффективным и не оказывает прямого влияния на передвижение жидкости между внутрисосудистым и внесосудистым пространствами.

Коллоиды плазмы состоят преимущественно из белков и содержатся в ней в количестве около 7% по весу, что составляет 16 *мэкв/л*. Белки плазмы состоят из альбуминов, глобулинов и фибриногена. Альбумины представляют собой смесь белков с относительно малым молекулярным весом — около 69 000. Молекула глобулинов значительно больше, молекулярный вес около 150 000. Фибриноген — специфический белок с молекулярным весом 450 000, участвующий в процессе сверты-

вания крови. В норме плазма крови содержит 3,7—4,7% альбуминов, 1,5—3,2% глобулинов и около 0,4% фибриногена. Эти белки не служат пищевым материалом для тканей, как глюкоза, нейтральный жир и аминокислоты; их значение заключается в том, чтобы создавать определенные физико-химические свойства плазмы.

Белки обусловливают значительную вязкость плазмы, в два раза превышающую вязкость воды. Вязкость крови, благодаря наличию в ней форменных элементов, в 5 раз превышает вязкость воды и имеет важное значение для создания в системе кровеносных сосудов постоянного давления.

Хотя осмотическое давление белков плазмы, вследствие их высокого молекулярного веса, равно всего 2 *мМ/л* и составляет только $^1/_{50}$ всей осмомолярности плазмы, оно имеет важнейшее значение для организма.

Капиллярная стенка в большей части органов почти непроницаема для белков и поэтому осмотическое давление белков, хотя и незначительное по сравнению с общим осмотическим давлением внеклеточной жидкости, является важнейшим фактором в водном обмене между внутрисосудистым и внесосудистым пространствами.

Осмотическое давление белков плазмы, называемое онкотическим давлением, является фактором, удерживающим в кровяном русле определенную концентрацию воды. Повышение содержания белков в плазме крови — гиперпротеинемия — ведет к гидремии крови — к повышению содержания воды в крови. Наоборот, понижение содержания белков в плазме крови — гипопротеинемия — ведет к дегидратации плазмы крови.

Печеночные клетки одни из немногих видов клеток, клеточная мембрана которых пропускает белковые молекулы, а именно: альбумин проникает через мембраны между печеночными клетками и печеночными синусоидами. Обмен альбумина протекает в печени с поразительной скоростью, которая может быть легко измерена. Для этой цели молекулы альбумина соединяются с J^{131} и измеряется коэффициент очищения печени для J^{131}. (Пробы из артериальной крови и печеночной вены, взятые с помощью катетера, подвергаются анализу.) Такие исследования показали, что значительная и меняющаяся процентная доля альбумина обменивается во время прохождения крови через печень.

МЕХАНИЗМ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА МЕЖДУ ПЛАЗМОЙ КРОВИ И МЕЖТКАНЕВОЙ ЖИДКОСТЬЮ

Согласно теории Старлинга (1894), процессы фильтрации и резорбции жидкостей, имеющие место в области капилляров, определяются тремя факторами: 1) гидростатическим давлением по обе стороны капиллярной стенки; 2) коллоидноосмотическим давлением плазмы и тканевой жидкости и 3) проницаемостью капиллярной стенки.

Прохождение жидкостей через стенку капилляров осуществляется в артериальном колене капилляров в результате процесса ультрафильтрации воды и солей из плазмы крови в интерстициальный «сектор», а в венозном колене капилляров — в результате реабсорбции воды и солей из интерстициального «сектора» в плазму крови. Эти процессы обусловлены соотношением между гидростатическим давлением по обе стороны капилляров и разностью коллоидноосмотического давления крови и интерстициальной жидкости (так называемым равновесием Старлинга). В артериальном колене капилляров разность гидростатических давлений по обе стороны стенки превышает онкотическое давление плазмы крови. Эта разность, составляющая эффективное давление, обеспечивает процесс ультрафильтрации плазмы крови. В венозном же колене онкотическое давление превышает разность гидростатических давлений по обе стороны капилляра, что обусловливает переход экстравазальной внеклеточной жидкости обратно в кровь.

В изложенную выше схему «равновесия Старлинга» следует в настоящее время внести известную поправку, так как, по современным воззрениям, в нормальной соединительной ткани интерстициального пространства нет свободной жидкости, обладающей гидростатическим давлением. Поэтому при перечне факторов, определяющих процессы фильтрации и резорбции в капиллярах, следует указать лишь на гидростатическое давление крови без упоминания гидростатического давления интерстициальной жидкости.

Роль факторов Старлинга в прохождении жидкостей через стенку капилляров была подтверждена исследованиями Лэндиса (Landis, 1925—1926, 1927, 1927—1928) давления в артериях, артериолах, артериальных и венозд-

ных капиллярах, в венулах и венах, на брыжейке и плавательном пузыре лягушки. Им было установлено среднее давление в артериальных капиллярах 14,4 *см вод. ст.* (с колебаниями от 5 до 20 *см*) и в венозных капиллярах 10,1 *см* (с колебаниями от 6,7 до 17,4 *см вод. ст.*)

Таким образом, гидростатическое давление в любых капиллярах на всем их протяжении может быть выше или ниже эффективного коллоидноосмотического давления (разности по обе стороны капилляра) белков крови.

Давление в капиллярной сети — от артериол до венул — в общем понижается. Нормальное коллоидноосмотическое давление почти во всех случаях лежит между обеими предельными величинами. Этим соотношением между величиной гидростатического давления и коллоидноосмотическим давлением подкрепляется представление о протекании процесса фильтрации — в артериальном колене и процесса резорбции — в венозном колене капилляров.

Лэндис также доказал, что переход краски, введенной в капилляры, в окружность последних зависит в первую очередь от гидростатического давления внутри сосуда.

Лэндису (1925—1926, 1927) удалось очень остроумным образом измерить величину капиллярной фильтрации и доказать, что передвижение жидкости в области капилляров действительно определяется соотношением между гидростатическим и коллоидноосмотическим давлением внутри капилляров, что между разницей гидростатического и коллоидноосмотического давлений и величиной передвижения жидкости через капиллярную стенку существует количественная связь и что изменение проницаемости капиллярной стенки изменяет это соотношение.

Папенхеймер, Сото-Ривера (Papenheimer, Soto-Rivera, 1948, 1953) также доказали, что величина капиллярной фильтрации является функцией гидростатического и коллоидноосмотического давлений и точно пропорциональна величине их разницы.

Исследования Папенхеймера и Сото-Риверы (1948) величины капиллярной фильтрации при понижении концентрации белка в плазме подтвердили представления Старлинга (1894), что при уменьшении коллоидноосмотического давления белков плазмы количество жидко-

сти, профильтрованное плазмой, должно увеличиться. Старлинг первый подчеркнул и экспериментально доказал значение коллоидноосмотического давления плазмы в обмене жидкости в области капилляров.

Вода, газы и кристаллоиды не только фильтруются, но и диффундируют сквозь стенки кровеносных капилляров из крови в межтканевую жидкость и из межтканевой жидкости в кровь.

Папенхеймер высчитал величину фильтрующей поверхности капилляров и установил, что при транспорте воды и растворенных веществ через капиллярную стенку, наряду с фильтрацией и резорбцией, играют очень важную и даже решающую роль процессы диффузии.

Крог (Krogh, 1929) указал на то, что выход кристаллоидов из капилляров, их размещение во внеклеточном пространстве и перенос к функционирующим клеткам осуществляется не только фильтрацией, но и диффузией.

Исходя из предположения, что между жидкостями, находящимися по обе стороны капиллярной стенки, легко может возникнуть разница в снижении точки замерзания в 0,001° (разница в осмотическом давлении, равная 9 *мм рт. ст.*), Кораньи (Koranyi, 1897) подчеркнул значение разницы в осмотическом давлении и ее роль при диффузии жидкости или, как он назвал это, — в «осмотическом токе воды». Он высказал также предположение, что тканевый обмен веществ является важным фактором в обмене жидкости и растворенных веществ между внеклеточным интерстициальным пространством и плазмой крови. Так, например, клетки при своем обмене веществ расходуют глюкозу, которую они воспринимают из своего окружения, интерстициальной жидкости, что, в свою очередь, вызывает переход глюкозы из крови в межтканевую жидкость путем диффузии.

Вводимые в плазму вещества не только сами быстро диффундируют из капилляров в интерстициальное пространство, но они вызывают также диффузию жидкости из интерстициального пространства в капилляры, «осмотическое течение воды».

Белковые тела плазмы крови, благодаря своему преимущественно отрицательному заряду, оказывают влияние на диффузионное распределение катионов и анио-

нов между плазмой и интерстициальной жидкостью, согласно равновесию Доннана.

С этим феноменом приходится иметь дело при диффузионном обмене между плазмой крови и интерстициальной жидкостью вследствие того, что стенка капилляров непроницаема для белков плазмы. Задержание в кровяном русле белков плазмы (аниона) ведет к соответствующему задержанию некоторой части катионов — натрия.

Согласно Ван-Слайку, концентрация натрия в интерстициальной жидкости равна концентрации натрия в плазме крови, умноженной на фактор Доннана = 0,95. Это обстоятельство нашло свое отражение в табл. 5 при вычислении химического состава интерстициальной жидкости по химическому составу плазмы крови.

Вопрос об относительном значении процессов фильтрации и диффузии в водно-солевом обмене между плазмой крови и межтканевым пространством является дискуссионным.

Исследования Лэндиса (1946) с помощью изотопов показали, что в течение одной минуты 73% внутривенно введенной тяжелой воды и 60% внутривенно введенного радиоактивного натрия покидают кровяное русло, переходя в интерстициальное пространство и резорбируясь оттуда обратно в кровяное русло.

Эзер (Oeser, 1951) показал, что введенный радиоактивный натрий в течение одной минуты на 60% переходит в интерстициальное пространство и одновременно такое же количество его обратно резорбируется в кровь. То же самое происходит и с радиоактивным хлором, в то время как передвижение воды происходит еще быстрее. Отсюда автор делает заключение, что каждые 20 *мин.* между кровью и интерстициальным пространством обменивается количество воды, равное весу тела. Иначе говоря, в течение одной минуты покидает кровяное русло, путем ультрафильтрации плазмы крови, и возвращается обратно в кровяное русло из экстравазального пространства, путем резорбции интерстициальной жидкости, количество жидкости, равное объему циркулирующей плазмы крови.

К аналогичным результатам пришли Берч, Ризер и Кронвич (Burch, Reaser a. Cronvich, 1947), а также Морель и Маруа (Morel a. Marois, 1948), на основании изу-

чения уравновешивания радиоактивного натрия в плазме крови и интерстициальной жидкости.

Таким образом, хотя плазма вместе со всей кровью передвигается по замкнутой сосудистой системе, она находится в непрерывном оживленном обмене со всей остальной внеклеточной жидкостью, так что каждую минуту вся безбелковая часть плазмы крови полностью обновляется за счет идентичной по составу интерстициальной жидкости.

Физиологическая константность объема циркулирующей крови является результатом динамического равновесия между процессами ультрафильтрации плазмы крови и резорбции интерстициальной жидкости. Выдающуюся роль в этих процессах играет онкотическое давление белков.

ГЛАВА III

ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНКИ КРОВЕНОСНЫХ КАПИЛЛЯРОВ

Одним из важнейших факторов, регулирующих передвижение жидкости и растворенных веществ между плазмой и интерстициальным пространством, является проницаемость стенки кровеносных капилляров.

Ультрафильтрация плазмы крови и ее резорбция, помимо величины эффективного фильтрационного давления и коллоидноосмотического давления белков плазмы крови, зависит также от проницаемости стенки капилляров.

Проницаемость капилляров, регулируемая рядом нервных и гуморальных факторов, играет важную роль в поддержании физиологической константности объема циркулирующей крови и общей изоволемии (постоянства объема) организма.

Увеличение проницаемости капиллярной стенки ведет к усилению как процесса фильтрации в артериальном колене капилляра, так и процесса резорбции в венозном колене капилляра. При этом равновесие между фильтрацией и резорбцией, если оно раньше существовало, может и не нарушаться. Следовательно, соотношение меж-

ду количеством циркулирующей крови и объемом интерстициальной жидкости может также остаться неизмененным.

Следует указать на то, что термин «проницаемость капилляров» применяется весьма часто довольно неопределенно. Причину всех изменений в водно-солевом обмене между кровью и интерстициальной жидкостью часто ищут в изменении проницаемости капилляров без того, чтобы в действительности изменялась структура капиллярной стенки. Изменения в фильтрации и резорбции жидкости могут быть просто следствием изменения гемодинамики, гидростатического давления в тканях, коллоидноосмотического давления и пр. Поэтому подчас очень трудно доказать, что какое-то вмешательство действительно влияет на стенку капилляров и меняет ее проницаемость.

Лэндис (1929—1930), Раус, Гильдинг и Смит (Rous, Gilding a. Smith, 1930) утверждают, что проницаемость капилляров неодинакова на всем протяжении сосуда. После внутривенного введения коллоидных красок они наблюдали, что эти краски на артериальном отрезке капилляров совсем не выходят или едва выходят, в то время как окружность венозного отрезка капилляров и даже мелких посткапиллярных вен окрашивается очень интенсивно. Фильтрация в артериальном колене капилляра и резорбция в венозном отрезке, по мнению авторов, объясняются тем, что в венозном колене проницаемость капилляров значительно больше. В этом «градиенте проницаемости» авторы видят целесообразное устройство, обеспечивающее метаболизм клеток, расположенных вдоль венозного отрезка капилляра.

Однако, по Папенхеймеру (1953), концентрация белка вдоль венозного отрезка капилляров выше, чем в других участках, в результате того, что жидкость здесь (вода и кристаллоиды) резорбируется, а белок не может возвращаться в просвет капилляров. Коллоидные же витальные краски ведут себя в этом отношении так же, как и белок.

По мнению Русньяка, Фельди и Сабо (Rusznyak, Földi a. Szabo, 1957), явления, описанные Лэндис и Раус, отнюдь не говорят о наличии «градиента проницаемости» в артериальном и венозном отрезках капилляра.

Повышение проницаемости капиллярной стенки может наблюдаться и по отношению к белкам плазмы крови. Возникающее при этом падение эффективного коллоидноосмотического давления может повести к превышению процесса фильтрации над процессом резорбции и к увеличению объема интерстициальной жидкости (отеку).

Нарушения проницаемости сосудистой стенки могут привести к резким изменениям водно-солевого обмена — к образованию отеков и эксудатов.

Одной из основных причин образования отечной жидкости считается повышение процессов ультрафильтрации через сосудистую стенку вследствие ее «повреждения». «Повреждение» это может быть вызвано разнообразными причинами, в том числе механическими, в широком смысле этого слова.

Так, по Лэндису (1927), при легком нажатии тонкой палочкой на капилляр брыжейки лягушки происходит более сильное выхождение из него краски не только на самом месте нажатия, но и на всем протяжении поврежденного сосуда. Очевидно, «повреждение», даже при этом простом механическом воздействии, сводится к изменению жизнедеятельности эндотелия сосудистой стенки.

Повышение проницаемости сосудистой стенки наблюдается и при действии на сосуды других физических агентов. Н. В. Окунев (1939) показал, что при местном тепловом воздействии происходит повышенное выхождение из крови коллоидной краски — трипанблау. Лэндис и Гиббон (Landis, Gibbon, 1933) показали, что капиллярная фильтрация увеличивается приблизительно в два раза при повышении температуры кожи руки с 14 до 45°С.

Коуп, Грехем, Микстер и Болл (Cope, Graham, Mixter a. Ball, 1949) исследовали влияние теплового раздражения на проницаемость капилляров, и в зависимости от интенсивности теплового воздействия различают три фазы. В первой фазе (до 41° С) отмечается расширение капилляров, повышение капиллярного давления и усиленная капиллярная фильтрация. Во второй фазе (42—45° С), в результате различных нервногуморальных факторов, наступает обратимое повышение проницаемости капилляров, которое приводит к резкому усилению ка-

пиллярной фильтрации. Выше 45° С возникает повреждение эндотелиальных клеток, которое в самых тяжелых случаях (ожоги III степени) может доходить до необратимых изменений и в течение продолжительного времени сопровождается повышением проницаемости капилляров. По Дринкеру и Уоррену (Drinker, Warren, 1943), повышение проницаемости капилляров в области ожога настолько велико, что туда может просачиваться до одной трети количества циркулирующей плазмы.

Так же, как тепло, и холод может повредить капилляры и привести к повышению проницаемости.

Ряд химических воздействий ведет также к повышению проницаемости. Так, лимфогонные вещества первого порядка Гейденхайна (Heidenhain, 1891) действуют путем повышения проницаемости кровеносных капилляров. Часто причиной повышения проницаемости сосудистой стенки является ее повреждение вследствие изменений химического состава протекающей по сосуду крови. Решающую роль здесь играет нарушение физико-химических констант и ионного равновесия. Так, к усилению транссудации жидкости через сосудистую стенку приводит сдвиг в кислую сторону щелочно-кислотного равновесия крови (Лэндис, 1928), понижение коллоидно-осмотического давления белков крови, накопление поверхностно-активных веществ (Танненберг — Tannenberg, 1926).

Таким образом, различные физические и химические факторы могут вызвать повышение проницаемости капилляров. Воздействия, наносящие клеткам повреждение, клеточные яды, ожоги и т. п., вызывают тяжелые необратимые изменения в капиллярной стенке. При изменениях проницаемости, возникающих в результате менее грубых воздействий, речь идет о более сложных процессах, в которых участвуют различные нервные и гуморальные факторы.

Особый интерес представляют указания на повышение проницаемости сосудистой стенки при изменении величины липоцитического коэффициента, т. е. отношения содержания холестерина к содержанию лецитина и жирных кислот. При этом происходит, как полагают Дамлоз и Соле (Damlos u. Sole, 1930), повышение набухания коллоидов сосудистой стенки.

С увеличением липоцитического коэффициента связывают появление голодных и в особенности почечных отеков (Фольгард — Volhard, 1931; Н. Червяковский, 1933—1935).

Особо важная роль в повышении проницаемости капилляров приписывается аноксии.

Лэндис (1927) обнаружил повышение проницаемости капилляров брыжейки лягушки, если брыжейку прополоскать прокипяченым, т. е. свободным от кислорода, раствором Рингера. Наблюдения Лендиса были подтверждены другими исследователями. Так, Сеслоу (Saslow, 1938) выявил, что при перфузии сосудов плавательной перепонки лягушки 3%-ным раствором гуммиарабика, плавательная перепонка становится через некоторое время отечной, несмотря на то, что коллоидно-осмотическое давление раствора было достаточно высоким.

Клинический опыт давно показал, что у анемичных больных часто возникает отек. Установлено, что у анемичных больных после 30-минутного наложения давящей повязки возрастает фильтрация жидкости, повышается концентрация гемоглобина в венозной крови и увеличивается концентрация белка в фильтруемой жидкости (до 3.7%).

Влияние аноксии на проницаемость периферических кровеносных капилляров оспаривается многими авторами, указывающими на то, что требуется очень значительная ишемия для того, чтобы вызвать серьезное повреждение капиллярного эндотелия.

В противоположность периферическим капиллярам легочные капилляры значительно более чувствительны к недостатку кислорода (Дринкер и Уоррен, 1943; Дринкер, 1945). Это объясняется тем, что легочные капилляры, в противоположность капиллярам других областей, заполнены венозной кровью. При понижении вентиляции легочных альвеол резко повышается транссудация жидкости из легочных капилляров.

Из гуморальных факторов, повышающих проницаемость капилляров, наиболее давно известным и наиболее тщательно исследованным является гистамин. Многочисленные авторы согласны с тем, что гистамин играет решающую роль в реакциях, происходящих в области капилляров. Эппингер (Eppinger, 1949) указывает на то,

что действие гистамина очень похоже на действие лимфогонных веществ первого порядка. Можно предположить, что под влиянием этих веществ освобождается гистамин, вызывающий характерную реакцию. То же самое относится и к реакциям, возникающим под влиянием самых различных механических и химических раздражений.

На основании тождества реакций, возникающих под влиянием различных раздражений, Льюис и Грант (Lewis a. Grant, 1925) высказали предположение, что в тканях в результате раздражения или повреждения клеток образуется специфическое, активное по отношению к капиллярам, гистаминоподобное вещество, названное ими «веществом Н».

Однако в настоящее время считают маловероятным, что действие лимфогенных веществ первого порядка основывается на освобождении гистамина. Пептон, например, вызывает большее повышение проницаемости, чем гистамин (Фельдберг и Шильф — Feldberg u. Schilf, 1930).

Многочисленные экспериментальные данные доказывают, что под влиянием гистамина обычно уменьшается объем циркулирующей крови, но не обязательно и не во всех случаях возникает повышение концентрации гемоглобина и не во всех случаях гистамин вызывает повышение проницаемости капилляров.

Дейл и Ричардс (Dale a. Richards, 1918) пришли к выводу, что под влиянием гистамина расширяются капилляры и суживаются артериолы. В результате расширения капилляров и мелких вен циркуляция крови замедляется, венозный отток уменьшается, крупные вены пустеют, уменьшается количество циркулирующей крови и снижаются кровяное давление и минутный объем крови. Кровь находится, как экспериментально установили Дейл и Лейдлоу (Dale, Laidlaw, 1919), в мелких сосудах.

Изменения местных условий кровообращения, несомненно, играют очень важную роль в повышающем проницаемость капилляров действии гистамина.

Повышение проницаемости капилляров наступает также при воспалении, при котором капилляры и прекапилляры расширены, кожа теплая и красная, фильтрация повышена. В области воспаления наблюдается набу-

хание. Воспалительная реакция до некоторой степени похожа на состояние, наблюдаемое после местного воздействия гистамина. Поэтому, по Льюису (1927), и воспалительная реакция вызывается увеличением гистаминоподобных веществ. Луз (Loos, 1931) установил, что в области воспалительного фокуса содержание гистамина повышается.

Вследствие повышения сосудистой реакции при воспалении фильтрационное давление повышается и наступает расширение артериол, вызванное неврогенным путем (Лэндис, 1934). Однако, по современным воззрениям, в возникновении воспалительного отека решающую роль играет повышение проницаемости, вызванное гуморальными факторами.

Большое значение в повышении проницаемости сосудистых капилляров Эппингер и др. (1934) придавали алиментарным интоксикациям биогенными аминами, к которым, кроме гистамина, относят также аллиламин и ряд других аминов.

Наконец, очень важную роль в повышении проницаемости сосудов играют ядовитые вещества, выделяемые микробами. В эту же группу относятся и яды пчел и змей.

Б. Н. Могильницкий и сотр. (1956) констатировали повышение проницаемости кровеносных капилляров у человека при гипертонической болезни, при некоторых инфекционных и других заболеваниях. Е. Д. Семиглазова (1956) установила, что степень повышения проницаемости сосудистой стенки при гипертонической болезни соответствует стадиям болезни и тяжести состояния больных. Наибольшая проницаемость сосудистой стенки оказалась у группы наиболее тяжелых больных при наличии синдрома злокачественной гипертонической болезни и недостаточности кровообращения.

Большой интерес представляют данные А. В. Подоплелова (1956), обнаружившего при остром диффузном гломерулонефрите в первые дни заболевания высокую степень повышения проницаемости кровеносных капилляров для белков плазмы крови, а также значительную гипопротеинемию. По мере улучшения состояния здоровья проницаемость капилляров уменьшается. У больных хроническим нефритом проницаемость кровеносных капилляров значительно меньше, чем при острых неф-

ритах. Однако, наряду с этим, при хронических нефритах наблюдается уменьшение содержания белка в плазме, которое автор объясняет ослаблением процесса протеинопоэза.

Изменения проницаемости, наблюдаемые при патологических процессах, представляют собой не только вредные для организма реакции, но подчас могут рассматриваться как своего рода приспособления.

Согласно Н. В. Окуневу (1939), повышенная проницаемость в начальный период воспаления может быть названа полезной, так как она содействует образованию эксудата. Благодаря же понижению проницаемости в более поздние периоды воспаления, имеет место замедление всасывания токсических веществ из воспалительного очага.

Терапевтический эффект таких местных раздражающих процедур, как тепло, горчичники, скипидар и т. п., отчасти объясняется наступающим на месте раздражения повышением проницаемости сосудистых стенок. Благодаря этому усиливается водно-солевой обмен между кровью и интерстициальной жидкостью, облегчается обезвреживание, разрушение и удаление местно образующихся и скопляющихся токсических веществ.

Вопрос о механизме проницаемости стенки кровеносных капилляров является весьма сложным и дискуссионным.

Крог (1929) полагал, что проницаемость кровеносного капилляра является функцией всей эндотелиальной стенки в целом — цитоплазмы эндотелия и межклеточного склеивающего вещества или «капиллярного цемента». Аналогичную точку зрения на проницаемость эндотелия и мезотелия капилляров развивает Д. А. Жданов (1940, 1952).

В противоположность этому Чеймберс и Цвейфах (Chambers a. Zweifach, 1940, 1947) считают, что проницаемость капилляров зависит не от функции цитоплазмы эндотелия в целом, а исключительно от «капиллярного цемента», который находится не только между эндотелиальными клетками, а и на обращенной в просвет капилляра поверхности клеток. «Капиллярный цемент» является продуктом эндотелиальных клеток и представляет собой протеинат кальция, физико-химическое состояние которого зависит от содержания кальция

в протекающей по капилляру крови и pH. Недостаток кальция или повышение кислотности увеличивает ионизацию цемента, размягчает его, делает более растворимым и тем самым нарушает физическое и даже механическое состояние капиллярной стенки, увеличивая ее проницаемость. Таким образом, капиллярный цемент следует рассматривать как ультрафильтр с изменчивой порозностью.

По другим представлениям, межклеточный цемент капиллярной стенки состоит из гиалуроновой кислоты или из родственного с ней мукополисахарида, который деполимеризуется под влиянием гиалуронидазы, так же как и основное вещество соединительной ткани.

По мнению ряда исследователей, решающее значение в проницаемости капилляров принадлежит не столько межклеточному цементу, сколько перикапиллярным соединительнотканным образованиям периваскулярной базальной мембраны.

Эндотелиальные трубки капилляров окружены, как муфтой, базальной мембраной, представляющей густую решетчатую сеть аргентофильных ретикулярных волоконец. Основная мембрана, по А. И. Смирновой-Замковой (1946), относится к основному промежуточному веществу соединительной ткани и является, как и капиллярный цемент, продуктом деятельности протоплазмы эндотелия. Основное вещество является гликопротеидом. Согласно Дею (Day, 1952), белковая структура основной мембраны действует для больших молекул, как сито, отверстия которого в нормальных условиях закупорены молекулами гиалуроновой кислоты или других подобных мукополисахаридов. По многочисленным данным, гиалуронидаза, важнейшей функцией которой является деполимеризация мукополисахаридов основного вещества соединительной ткани, повышает также и проницаемость капилляров.

По Элстеру, Фримену и Дорфмену (Elster, Freeman a. Dorfman, 1949), гиалуронидаза вызывает у крысы отек и способствует выходу краски Т-1824 из кровяного русла. Элстер, Фримен и Андерсон (Elster, Freeman, Anderson, 1949) доказали, что одна и та же доза гиалуронидазы ведет к концентрированию гемоглобина и к одновременному снижению содержания белка в плазме, что указывает на то, что в результате повышения прони-

цаемости капилляров фильтруется богатая белками жидкость.

Большой интерес возбудило в свое время открытие веществ, снижающих проницаемость капилляров. Среди них особое внимание было привлечено к витамину Р (витамину проницаемости, пермеабильности), производным флавона. Впервые на свойство флавоновых красок снижать проницаемость капилляров указали Русньяк и Сент-Дьёрдьи (Rusznyak, Szent-Györgyi, 1936). В последующем ими было доказано, что речь идет о витаминоподобном действии.

Наряду с действием на проницаемость капилляров, производные флавона, по многим сообщениям, снижают также и проницаемость основной структуры соединительной ткани и это действие основывается главным образом на торможении эффекта гиалуронидазы (Левитен — Levitan, 1949; Мартин и Бейлер — Martin a. Beiler, 1952; Кюхмейстер — Küchmeister, 1954, и др.).

О зависимости проницаемости капиллярной стенки от состояния нервной системы свидетельствует целый ряд фактов. Тонус периферических капилляров поддерживается, по Крогу и Ребергу (Krogh u. Rehberg, 1922), симпатической иннервацией. После перерезки шейных симпатических нервов на ухе кролика наблюдается расширение капилляров и вен. При расширении капилляров, по гипотезе Крога (1929), их проницаемость повышается. Н. В. Окунев (1939) установил, что денервированные мышцы окрашиваются не только лучше, но и более равномерно. По мнению Д. А. Жданова (1952), проницаемость эндотелиальных клеток капилляров находится под влиянием изменения тонуса симпатической и парасимпатической иннервации.

Стенки капилляров снабжены большим количеством самых разнообразных рецепторных приборов (Г. Ф. Иванов, 1945, 1951; Б. И. Лаврентьев, 1948; Т. А. Григорьева, 1949, и др.) и представляют собой обширные рефлексогенные зоны, являющиеся источником многочисленных рефлекторных реакций.

Т. А. Григорьева считает, что капилляры не имеют эффекторной сосудодвигательной иннервации. Однако этому противоречат приведенные выше данные Крога и Реберга о расширении капилляров и вен на ухе кролика после перерезки шейных симпатических нервов, а

также данные Сендерса, Эберта и Флори (Sanders, Ebert a. Florey, 1940), наблюдавших сужение капилляров при раздражении шейного симпатического ствола и расширении их при его перерезке.

По Кунтцу (Kuntz, 1934), сопровождающие капилляры нервные волокна являются безмякотными и тоньше, чем заложенные в адвентиции артерий и вен афферентные волокна. Нервные волокна на капиллярах остаются интактными после перерезки дорзальных спинномозговых корешков, что говорит за их симпатическое происхождение.

По Д. А. Жданову (1952), при импрегнации серебром вдоль капилляров заметны нервные волокна, имеющие извилистый ход и местами соприкасающиеся со стенкой капилляра. В этих местах нервные волокна расширены и уплощены, образуя своеобразные эффекторные аппараты иннервации капилляров, играющие роль концевых разветвлений центробежных нервных волокон.

Сдвиги проницаемости капилляров под влиянием импульсов, возникающих в коре больших полушарий головного мозга, изучались методами условных рефлексов В. П. Казначеевым (1956) у здоровых лиц и у больных язвенной болезнью (по разнице в содержании белка в венозной крови и крови, взятой из пальца). Автор на основании клинико-физиологических исследований приходит к выводу, что проницаемость кровеносных капилляров регулируется центральной нервной системой с ведущим участием коры больших полушарий. Он рассматривает условнорефлекторное изменение проницаемости как своеобразный трофический рефлекс.

Клиника дает поучительные примеры связи расстройств проницаемости с нарушениями в нервной системе. Сюда относятся случаи так называемого «трофического отека», наступающего в области когда-то бывшего и совершенно исчезнувшего воспалительного процесса (Н. В. Окунев, 1939).

Влияния центральной нервной системы на проницаемость капилляров могут передаваться непосредственно по эфферентным вегетативным нервным волокнам, иннервирующим, по Кунтцу, кровеносные капилляры, а также путем рефлекторной регуляции секреции гормонов гипофиза, коры надпочечника и щитовидной железы.

В регуляции проницаемости капилляров участвует ряд гормонов эндокринных желез. По Крогу и Ребергу, у лягушки после гипофизэктомии расширяются капилляры. Под влиянием же питуитрина наступает сужение капилляров и прекапиллярных артериол, которое приводит к уменьшению фильтрации в результате снижения капиллярного давления.

Гормоны коры надпочечников снижают проницаемость капилляров. Установлено, что экстракт коры надпочечников и некоторые стероиды уменьшают образование отека в перфузируемой конечности лягушки.

Точно так же Менкин (Menkin, 1940) показал, что вытяжка коры надпочечников снижает повышенную при воспалении проницаемость капилляров; подобное же действие оказывает также и кортизон, в то время как дезоксикортикостерон скорее повышает проницаемость капилляров.

Другие гормоны, как адреналин и вазопрессин, влияют не столько на проницаемость капилляров, сколько изменяют капиллярное давление в результате изменения сосудистого тонуса.

Ашер (Ascher L., 1933) показал, что нарушения проницаемости кровеносных капилляров имеют место при патологических изменениях функции щитовидной железы — при гипертиреозах.

Нарушение проницаемости сосудистой стенки может повлечь за собой расстройство обмена веществ в тканях, обменные расстройства, в свою очередь, могут повести к нарушению проницаемости капиллярной стенки.

ГЛАВА IV

МЕЖТКАНЕВАЯ (ИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ) ЖИДКОСТЬ

Морфологическими исследованиями показано, что в организме кровеносные сосуды нигде не сообщаются непосредственно с действующими тканями и что между капиллярами и клетками паренхимы везде находится соединительнотканное вещество с содержащейся в ней межтканевой (интерстициальной) жидкостью. Фильтруе-

мая из капилляров жидкость может достигать клетки только через соединительную ткань, а клетки могут передавать продукты своего обмена веществ также только в соединительную ткань, точнее, в находящуюся в этой ткани жидкость. Обмен веществ между кровью и клетками паренхимы происходит через соединительную ткань, являющуюся для них «тканью внутренней среды». Движение воды, электролитов и коллоидов идет через соединительную ткань. Объем интерстициальной жидкости, пропитывающей соединительную ткань, составляет 15—20% веса тела или 30—35% общего содержания воды в теле и достигает 10—14 *л*.

По представлениям Вирхова (Virchow, 1851), движение внесосудистой жидкости происходит не в интерстиции, а внутри клеток, во внутриклеточной системе каналов.

Это воззрение было отвергнуто уже Реклинхаузеном (Recklinghausen, 1862), который утверждал, что движение тканевой жидкости происходит в соединительной ткани между клетками по имеющимся там щелям, канальцам, не обладающим собственной эндотелиальной стенкой. Этот взгляд был принят позднее Старлингом (1894) и многими другими авторами.

По Штеру (Stöhr, 1909), циркуляция интерстициальной жидкости происходит через все основное вещество рыхлой студенеобразной соединительной ткани.

Структура соединительной ткани наиболее подробно была исследована современными гистологическими методами Гуэком (Hueck, 1920). Он установил, что соединительная ткань состоит из сетки, образованной соединительнотканными клетками и волокнами. В нормальных условиях нет предсуществующих щелей, через которые могла бы течь жидкость. Интерстициальная жидкость пронизывает равномерно всю тканевую массу волоконца и основное вещество. Путем для продвижения жидкости являются сами коллоиды соединительной ткани, а не расположенные между ними щели.

По Шаде и Меншелю (Schade u. Menschel, 1923), из подкожной соединительной ткани даже под довольно большим механическим давление едва можно выжать несколько капель жидкости. Следовательно, интерстициальная жидкость не находится в свободном состоянии и в макроскопических или микроскопических щелях.

Внутритканевому давлению в свое время придавалось большое значение при рассмотрении вопроса о водном обмене в области капилляров. Старлинг (1894) при учете факторов, определяющих процессы фильтрации и резорбции, указывал на важную роль гидростатического давления находящейся вне капилляров жидкости.

Между тем, как справедливо отмечают Мак-Мастер (1941, 1946), Русньяк, Фельди и Сабо (1957), в нормальной соединительной ткани интерстициального пространства не имеется свободной жидкости, обладающей гидростатическим давлением.

По мнению указанных авторов, в нормальных условиях поэтому правильнее говорить о «тканевом сопротивлении», чем о «тканевом давлении». Своим методом микроинъекции Мак-Мастеру удавалось в нормальных условиях определить лишь сопротивление, которое жидкость должна преодолеть для того, чтобы попасть в ткань.

При атмосферном давлении и при очень низком положительном давлении (1—2 *см вод. ст.*) поступление жидкости — периодическое, интермиттирующее и не пропорционально примененному давлению. Давление же в 8,5 *см вод. ст.*, по Мак-Мастеру, «проламывает», «разрыхляет» основное вещество соединительной ткани и обеспечивает возможность свободного течения жидкости.

Н. Н. Аничков еще в 1924 г. установил, что введенная внутривенно коллоидная краска (трипановая синька) быстро выходит из кровеносных капилляров и диффузно окрашивает всю интерстициальную соединительную ткань. Особенно интенсивно окрашивается соединительная ткань, окружающая кровеносные сосуды и нервы.

Примененная Н. Н. Аничковым и его сотрудниками Н. В. Окуневым (1924, 1926), И. Р. Петровым (1922), Н. Кузнецовским (1925) и др. суправитальная окраска трипановой синькой приобрела в дальнейшем большое значение при идентификации основного вещества соединительной ткани.

Мак-Мастер и Парсонс (McMaster a. Parsons, 1939) показали, что краска, выходящая из лимфатических капилляров уха живой мыши, распространяется в соединительной ткани вдоль соединительных волокон, радиарно отходящих от лимфатических сосудов. В промежут-

ках между оформленными структурами соединительной ткани в нормальных условиях нет свободной жидкости, а она скорее находится в таком состоянии, как закрытая между двумя пластинками пленка, так что она не может свободно двигаться, но все же не является частью основного вещества и ведет себя, как жидкость, т. е. транспортирует ионы и диффундирует в клетки.

Соединительнотканные волокна образуют огромную поверхность, на которой осуществляется транспорт интерстициальной жидкости и растворенных веществ, благодаря тому, что фильтруемая из кровеносных капилляров жидкость распространяется по этой поверхности и попадает к венозным или лимфатическим капиллярам, в которых она реабсорбируется.

В нормальных тканях интерстициальная жидкость находится в очень тонком слое на поверхности волоконцев, возможно, в молекулярных порах основного вещества. При отеке же в интерстициальном пространстве имеется свободная жидкость, давление которой может быть измерено.

Современные взгляды на структуру и функцию соединительной ткани изложены в монографиях Д. А. Жданова (1952) и Русньяка, Фельди и Сабо (1957).

Структура нормальной соединительной ткани состоит из клеточных элементов (фибробластов, макрофагов и тучных клеток), волокнистых элементов (коллагеновых, ретикулярных и эластичных волокон) и межволокнистого «основного вещества», состоящего из мукополисахаридного и белковых компонентов (Реген — Ragan, 1953).

По Гершу и Кетчполу (Gersh a. Catchpole, 1949), в сетке, образованной соединительнотканными клетками и волокнами, находятся интерстициальная внеклеточная жидкость и «основное вещество». Интерстициальная жидкость состоит из воды, в которой растворены белки, кристаллоиды, метаболиты и газы. Она по своему составу зависит прежде всего от плазмы, с которой она через стенку капилляров находится в осмотическом равновесии. Состав плазмы и интерстициальной жидкости очень быстро выравнивается, независимо от того, попало ли чужеродное вещество в кровяное русло или же оно образовано клетками в процессе их обмена веществ. Именно этим обстоятельством объясняется, что состав

интерстициальной жидкости довольно постоянный, независимо от процессов обмена веществ.

По Гершу и Кетчполу, основное вещество соединительной ткани является гликопротеидом и имеет такой же состав, как базальная перепонка, окружающая сосудистые образования и клетки паренхимы и отделяющая их от соединительной ткани.

Основное вещество представляет собой оптически гомогенную межклеточную среду от жидкой до желатиноподобной консистенции, которая инфильтрирует сеть фибрилл и волокон.

Субмикроскопическая структура и физико-химические свойства основного вещества изучены Деем (1948, 1949, 1952), который установил, что после обработки алкоголем в казавшихся до этого оптически пустых тканевых щелях видна очень тонкая фибриллярная структура, находящаяся в основном веществе пластинчатого строения. Эти тонкие, видимые только под самым большим увеличением, волоконца, не тождественны с волокнами соединительной ткани, а становятся видимыми в казавшихся ранее пустых щелях.

При гидратации соединительной ткани набухают или утолщаются не сами коллагеновые волокна, а находящееся между ними цементное вещество. Под влиянием изменений внешней среды коллагеновые волокна и клетки соединительной ткани по существу не изменяются, в то время как межклеточное или межфибриллярное вещество подвергается набуханию под влиянием более высокого pH или более высокой концентрации солей. Межклеточное основное вещество является, следовательно, гидрофильным коллоидом.

Робинсон и Мак-Кенс (Robinson, McCance, 1952) сравнивают внеклеточные жидкости тела (плазму крови, лимфу и интерстициальную жидкость) с непрерывной фазой эмульсии. Интерстициальная жидкость представляет собой гель, который легко переходит в золь. Существование этого геля определяется наличием в интерстициальной жидкости мукополисахаридов: гиалуроновой и хондроитинсерной кислот. Дисперсность этой системы повышается под энзиматическим воздействием гиалуронидазы на гиалуроновую кислоту путем ее деполимеризации. Регидность тканей определяется структурой геля интерстициальной жидкости. Образование

гелей не препятствует прохождению ионов и небольших молекул. Только когда достигается точка насыщения геля водой, наступает качественный скачок, гель переходит в золь, что проявляется клинически в возникновении отека. Ригидность подкожной клетчатки при этом исчезает. Пока структура геля интерстициальной жидкости сохраняется, жидкость не вытекает из прокола кожи даже при надавливании, но если структура геля переходит в золь, интерстициальная жидкость становится мобильной и ее можно дренировать.

Согласно Дею (1952), интерстициальная жидкость диффундирует в структуру соединительной ткани, которая состоит из студенеобразного коллоидного вещества, находящегося у взрослых животных в состоянии геля. Поры в сплошном белковом компоненте закрываются молекулами полисахарида.

Всякие факторы, деполимеризующие молекулы полисахарида, закрывающие поры сита, повышают проницаемость соединительной ткани.

Дей и Ивз (Day, Eaves, 1953) подтвердили эти результаты электронно-оптическими исследованиями. При этом они установили, что предварительная обработка гиалуронидазой не влияет на структурные элементы соединительной ткани, что указывает на то, что полисахарид не участвует в их построении, а находится в основном веществе.

Процессы диффузии в интерстициальной соединительной ткани резко ускоряются под влиянием повышения фильтрации в зависимости от повышения проницаемости капилляров. Поэтому все факторы, повышающие проницаемость капилляров, повышают также и проницаемость интерстициальной соединительной ткани.

Согласно Русньяку, Фельди и Сабо (1957), повышение проницаемости капилляров и возникновение отека приводят к ускорению диффузии в соединительной ткани. В результате повышения проницаемости в интерстициальное пространство проникает содержащая белок жидкость, которая не может резорбироваться кровеносными капиллярами и, разрыхляя основную структуру соединительной ткани, облегчает диффузию. Попавший в интерстиций белок уменьшает эффективное коллоидноосмотическое давление в капиллярах, в результате чего в данном месте временно может превалировать

фильтрация над резорбцией, что усиливает состояние местного отека в тканях.

Проницаемость соединительной ткани и распространение по ней интерстициальной жидкости и растворенных веществ не могут рассматриваться исключительно как пассивные процессы; хотя явления «распространения» имеют большое сходство с явлениями, наблюдаемыми in vitro в различных коллоидных системах, проницаемость соединительной ткани может значительно изменяться под влиянием различных физиологических и фармакологических воздействий. Эти изменения ферментативного характера вызывают нарушения структуры и обмена веществ соединительной ткани.

Изменение проницаемости основного вещества соединительной ткани решающим образом влияет на диффузию воды, а в еще большей мере — на диффузию коллоидных и корпускулярных элементов и на их распространение по интерстициальному пространству от стенки капилляров к клеткам паренхимы и к лимфатическим сосудам. Диффузионные процессы в соединительной ткани протекают ускоренным путем, благодаря наличию в ней особого «фактора диффузии», впервые открытого Дюрен-Рейналсом (Duran-Reynals, 1928). В последующем Чейн и Дати (Chain a. Duthie, 1940) идентифицировали этот «фактор диффузии» с энзимом гиалуронидазой.

Многочисленные авторы показали, что гиалуронидаза, содержащаяся в экстракте яичек, бактериальных фильтратах, пчелином и змеином ядах, вытяжке из пиявок и т. д., повышает проницаемость соединительной ткани (Мак-Клин—McClean, 1943; Дюрен-Рейналс, 1942). Энзимы этих экстрактов влияют на основное вещество соединительной ткани и деполимеризуют имеющиеся там мукополисахариды. В результате этой деполимеризации гиалуроновая кислота, закрывающая поры основной структуры содинительной ткани, переходит из состояния геля в состояние золя, в результате чего повышается проницаемость соединительной ткани для воды и для растворенных веществ (кристаллоидов), а также для корпускулярных частиц.

В организме животных и человека гиалуронидаза обнаружена не только в вытяжке яичка, но и в реснитчном теле, в камерной жидкости, в селезенке и т. д.

Мейер и сотр. (Meyer at al., 1941) обнаружили фермент гиалуронидазы в неактивной соединительной ткани.

Как показали исследования Мак-Клина (1942), Хааса (Haas, 1946) и др., кровь не содержит веществ, имеющих гиалуронидазное действие, и даже вводимая внутривенно гиалуронидаза быстро исчезает из кровяного русла. Нормальная сыворотка человека и животных обладает выраженно задерживающим действие гиалуронидазы свойством. Антигиалуронидазный титр сыворотки, как показали многочисленные исследования, является в нормальных условиях довольно постоянным, но при некоторых заболеваниях возникают большие изменения.

Согласно Русньяку, Фельди и Сабо (1957), гиалуронидаза в патологических условиях способствует задержке жидкости в соединительной ткани и возникновению отека. Гиалуронидаза повышает проницаемость капилляров и в результате этого увеличивается как количество капиллярного фильтрата, так и содержание белка в интерстициальной жидкости. В результате снижения эффективного коллоидноосмотического давления понижается резорбция в венозном отрезке капилляра и возникает отек; наряду с этим гиалуронидаза вызывает разрыхление основной структуры соединительной ткани и в результате этого уменьшается растяжение ткани и тканевое давление. При медленно развивающемся отеке, под влиянием местного применения раздражающих веществ, тканевое давление не повышено. При этом в коже освобождается какое-то вещество с гиалуронидазным действием, разрыхляющее основную структуру соединительной ткани, в результате чего давление, несмотря на увеличение количества жидкости, не повышается.

Согласно Мак-Мастеру, из кожи при этих условиях через вкалываемую иглу жидкость не течет, несмотря на то, что кожа кажется отечной.

Русньяк, Фельди и Сабо (1957) указали, что различные метаболические и ферментативные яды (монойодуксусная кислота, цианистый калий, фтористый натрий и динитрофенол) оказывают значительное влияние на проницаемость соединительной ткани. Эти вещества in vitro отчасти задерживают, в большей или меньшей степени, деполимеризующее действие гиалуронидазы на гиалуроновую кислоту. Однако между действием

ферментных ядов in vitro и in vivo не существует строгой параллельности. К тому же отнюдь не доказано, что кожа и подкожная соединительная ткань содержат гиалуронидазу. Поэтому, по мнению авторов, действие ферментных ядов на соединительную ткань не может исключительно основываться на их торможении гиалуронидазы, имеющейся в соединительной ткани в физиологических условиях.

Авторы полагают, что проницаемость основной структуры соединительной ткани регулируется не одним энзимом, а несколькими. Герш и Кетчпол (1949) исследовали активность коллагеназы человеческих тканей. При этом выраженно активной оказалась лишь опухолевая ткань; в нормальной коже, желудке и почках не наблюдалось активности коллагеназы.

Метьюз и Дорфмен (Mathews a. Dorfman, 1954) пришли к выводу, что гиалуронидаза не играет роли в нормальном обмене веществ полисахаридов соединительной ткани, а что в синтезе и расщепления полисахаридов действуют другие энзимные системы.

Из приведенных данных можно сделать заключение, что проницаемость соединительной ткани в физиологических условиях регулируется не гиалуронидазой или коллагеназой, а каким-нибудь другим веществом, действующим подобно энзимам.

До последнего времени считалось весьма сомнительным, чтобы нервная система влияла непосредственно на соединительную ткань, так как структура соединительной ткани — волокна и основное вещество — не обладает иннервацией. Однако Кис и Ланг (Kiss a. Lang, 1954) при исследовании вегетативной нервной системы методом импрегнирования обнаружили на поверхности коллагеновых волокон различных органов (радужной оболочки, желчного пузыря, почечной капсулы, фиброзной суставной капсулы, круглой связки бедра и др.), а также в их веществе характерные нервные сплетения.

Эти данные указывают на возможность прямых влияний нервной системы на функциональное состояние коллагеновых волокон и соединительной ткани, что может сказываться на транспорте интерстициальной жидкости и растворенных в ней веществ.

Наряду с этим опубликован ряд данных о влиянии денервации на повышение «распространения» по соеди-

нительной ткани. Гопф (Hopf, 1937) после частичного нарушения иннервации в человеческой коже, а Сонтаг (Szontagh, 1948) в полностью денервированной коже морской свинки установили повышенную резорбцию введенного внутрикожно физиологического раствора хлористого натрия по методу Мак-Клюра и Олдрича (MacClure a. Aldrich, 1923).

Более убедительные данные имеются по вопросу о влиянии на процесс «распространения» в соединительной ткани гормонов эндокринных желез, в особенности системы гипофиз — кора надпочечников.

Гормоны передней и задней доли гипофиза снижают «распространение» в соединительной ткани (Вейнштейн — Weinstein, 1940; Сабо, 1954). Экстракт коры надпочечников, по Менкину (1940) и Опсалу (Opsahl, 1949), также снижает процесс «распространения» в соединительной ткани. Это действие в меньшей степени зависит от минералкортикоидов, так как дезоксикортикостерон не оказывает почти никакого действия, в то время как кортизон тормозит процесс «распространения» и способствующее «распространению» действие гиалуронидазы. Такое же действие наступает после стимулирования коры надпочечников. По Хейзу, Риду и Бекеру (Hayes, Read a. Baker, 1950), кортикостероиды действуют двояким образом. В остром опыте введенный внутривенно стероид задерживает процесс «распространения». При длительном же местном или при предварительном парентеральном воздействии изменяется структура соединительной ткани и этим ускоряется процесс «распространения». Действие гормонов гипофиза и коры надпочечника на «распространение» осуществляется, возможно, путем их влияния на реакцию между гиалуронидазой и гиалуроновой кислотой.

ГЛАВА V

ЛИМФА

В состав внеклеточной внутрисосудистой жидкости, кроме плазмы крови, циркулирующей по замкнутой сосудистой системе, входит лимфа, содержимое лимфатических сосудов, ограниченных сплошным эндотелиаль-

ным слоем и пронизывающих почти все органы тела. Профильтрованная из кровеносных капилляров жидкость, входящая в состав интерстициальной жидкости, отнюдь не тождественна с лимфой.

Гейденгайн (Heidenhain, 1891) отождествлял капиллярный фильтрат с лимфой. Но Адлер и Мельтцер (Adler a. Meltzer, 1896) и Ашер (Ascher, 1898) уже различали «тканевую лимфу» и «сосудистую лимфу»; только последняя, т. е. жидкость, находящаяся в лимфатических сосудах, может, по их мнению, рассматриваться как лимфа в узком смысле этого слова.

Состав лимфы. Текущая в лимфатических сосудах лимфа является жидкостью, отличающейся как от капиллярного фильтрата, так и от интерстициальной межтканевой жидкости. Однако жидкости, принадлежащие в организме к внеклеточному пространству: плазма крови, интерстициальная жидкость, лимфа и жидкости, находящиеся в серозных и синовильных полостях, весьма сходны между собой по своему химическому составу. Имеющиеся отклонения объясняются прежде всего разницей в содержании белка. Эти жидкости отделены проницаемыми для воды и растворенных в ней молекул тонкими эндотелиальными и мезотелиальными мембранами стенок кровеносных и лимфатических капилляров, серозных и синовиальных оболочек.

В результате этого расположенные с обеих сторон мембран жидкости находятся в осмотическом равновесии. Однако проницаемость разделяющих жидкость мембран предотвращает диффузию и фильтрацию белковых (коллоидных) молекул в такой степени, что полное выравнивание содержания белка в указанных жидкостях не наступает. В результате этого отдельные жидкости содержат больше или меньше белка.

Биологические мембраны, ввиду своей своеобразной структуры, не являются «полностью проницаемыми» и для малых кристаллоидных молекул и в большей или меньшей степени пропускают и крупные белковые молекулы.

На состав кристаллоидов в жидкостях влияет также и проницаемость мембран для белков. Так, на состав лимфы, а также других жидкостей оказывает влияние так называемое равновесие Доннана, в результате кото-

рого концентрация ионов хлора, бикарбоната и фосфата в лимфе выше, чем в плазме крови (табл. 6).

Таблица 6

Состав электролитов в сыворотке и лимфа шейного ствола
(по Дринкеру и Иоффи)

Наименование	Единица измерения	Сыворотка крови	Лимфа
pH	—	7,34	7,41
Белок	г %	6,2	3,3
H_2O	г %	93,8	96,7
$Na^{\cdot}$	мэкв/л	163	157
$K^{\cdot}$	мэкв/л	4	3,5
$Ca^{\cdot\cdot}$	мэкв/л	6	4
$Mg^{\cdot\cdot}$	мэкв/л	2	1,5
Общая сумма катионов	мэкв/л	175	166
Cl'	мэкв/л	125,7	126,3
HCO_3'	мэкв/л	25,6	26,0
PO_4''	мэкв/л	3,4	3,5
Анионы белка	мэкв/л	15,5	8,2
Неизвестные анионы	мэкв/л	4,8	2,0
Общая сумма анионов	мэкв/л	175	166

Имеющиеся в плазме крови органические молекулы: остаточный азот, мочевая кислота, мочевина, креатинин, холестерин, глюкоза, билирубин, аминокислоты и другие встречаются в лимфе приблизительно в той же концентрации, что и в плазме крови.

Лимфа находится в состоянии диффузионного равновесия с интерстициальной жидкостью и с плазмой крови, так что концентрация низкомолекулярных соединений в лимфе не отличается значительно от их концентрации в плазме. Существенная разница наблюдается только в концентрации белков. Лимфа содержит в общем меньше белка, чем плазма крови, но значительно больше, чем интерстициальная жидкость.

По Дринкеру и Иоффи (Drinker, Joffey, 1941), в отношении концентрации белков для лимфы, происходящей из различных областей, можно установить следующую градацию: лимфа из печени и желчного пузыря;

лимфа из грудного протока; лимфа из сердца, почки и кишечника; лимфа из легких и шейного ствола; лимфа из кожи и подкожной клетчатки.

По мнению Русньяка, Фельди и Сабо (1957), разница в содержании белка в лимфе отдельных областей объясняется различной проницаемостью кровеносных капилляров, а не лимфатических сосудов. Поэтому по содержанию белка в лимфе, оттекающей по отдельным лимфатическим сосудам, и из появления в лимфе введенных внутривенно коллоидов принято делать выводы относительно проницаемости кровеносных капилляров данной области.

Такие исследования проводились с мечеными белками плазмы, а также с некоторыми чужеродными коллоидами, применяемыми в качестве плазмозаменителей (декстран). Введенные внутривенно коллоиды наиболее быстро появляются в лимфе печени, наиболее медленно в периферической лимфе (лимфе конечностей).

Концентрация белка в лимфе грудного протока равняется приблизительно 75% белка в плазме, но даже в содержащей наименьшее количество белка лимфе из конечностей у собаки имеется в среднем 2%, т. е. $^1/_3$ содержания белка в плазме, в то время как печеночная лимфа содержит почти столько же белка, что и плазма крови.

Как известно из исследований Вассермана и Мейерсона (Wasserman a. Mayerson, 1951) примерно около половины имеющегося в организме количества белков плазмы находится вне сосудистой системы. Объем внеклеточного интерстициального пространства (за вычетом объема циркулирующей плазмы) составляет не менее 15% веса тела, что соответствует четырехкратному объему плазмы. Таким образом, концентрация белка в интерстициальной жидкости не может быть выше $^1/_4$ его концентрации в плазме. Концентрация же белка в лимфе из конечностей, содержащей наименьшее количество белка, выше этой величины, в то время как концентрация белка в смешанной лимфе из грудного протока превышает концентрацию белка в интерстициальной жидкости не менее чем в три раза. Это обстоятельство еще раз подтверждает, что лимфа и интерстициальная жидкость не тождественны.

Стенка кровеносных капилляров, которую Старлинг

(1894) считал непроницаемой для белков мембраной, в действительности пропускает в различном количестве определенные фракции белков плазмы. Эти количества зависят от видовых, возрастных и местных особенностей капилляров, а также от нервных влияний и физиологического состояния соединительной ткани и эндотелия сосудов.

Капилляры конечностей пропускают приблизительно 5% белков плазмы (Лэндис, 1946). Капиллярный фильтрат в руке человека, по Лэндису и сотр. (1932), содержит не больше чем 0,3% белка. Капиллярный фильтрат в печени, кишечнике и легком содержит значительно больше белка не только в результате повышенной проницаемости этих областей, но и вследствие медленной фильтрации из-за низкого фильтрационного давления в этих областях.

В отличие от млекопитающих у земноводных кровеносные капилляры сильно проницаемы для белков. По Черчиллю, Наказауа и Дринклеру (Churchill, Nakazawa, Drinkler, 1927), у лягушки коллоидноосмотическое давление в плазме равно 7,1 *см вод. ст.*, а в лимфе — 4,2 *см*. Большая проницаемость кровеносных капилляров у лягушки была подтверждена Конклиным (Conclin, 1930), который после паралича лимфатических сердец кураре достиг того, что весь белок из сосудистых путей был профильтрован в ткани и лимфу.

Обратная доставка попавших из кровеносных капилляров в интерстициальное пространство белков и других коллоидных веществ является задачей лимфатических сосудов. Наряду с этим лимфатические сосуды играют важную роль в обратной доставке интерстициальной жидкости.

Профильтрованная из кровеносных капилляров жидкость и растворенные в ней вещества распространяются по интерстициальной соединительной ткани, частично подвергаются обратной резорбции в венозном отрезке кровеносных капилляров, а частично резорбируются лимфатическими капиллярами. Обратная доставка избытка капиллярного фильтрата, не резорбируемого венозным отрезком кровеносного капилляра, бесспорно, является задачей лимфатических сосудов.

Теория Старлинга (1894), согласно которой между капиллярной фильтрацией и резорбцией в нормальных

условиях существует равновесие, по крайней мере для некоторых органов, неприемлема. Лимфатическая система и в нормальных условиях играет важную роль в деле обратной доставки кипиллярного фильтрата.

Если уровень белка в сыворотке крови по какой-либо причине уменьшается, то увеличивается капиллярная фильтрация и уменьшается резорбция в венозном отрезке капилляров, так что в интерстиции накапливается много жидкости и возникает отек. Перевес фильтрации над резорбцией теоретически будет продолжаться до тех пор, пока нарушенное равновесие опять будет восстановлено, плазма крови в результате фильтрации жидкости вновь сгущается и коллоидноосмотическое давление станет равным среднему фильтрационному давлению. Однако при этом количество циркулирующей плазмы катастрофически уменьшалось бы, что могло бы привести к кардио-васкулярному шоку. На самом же деле гипопротеинемия не прекращается.

Согласно Русньяку (1924) и Кюхмейстеру (1953), при гипопротеинемии у почечных больных компенсаторно снижается капиллярное давление. Однако более важным является роль лимфообращения в предотвращении гипопротоинемического отека.

Согласно данным Фельди, Русньяка и Сабо (1952), при гипопротеинемии лимфообращение значительно ускоряется, благодаря чему усиливается возвращение в кровяное русло белка, профильтрованного через кровеносные капилляры. Таким образом, небольшое снижение коллоидноосмотического давления может компенсироваться транспортом белка через лимфатические пути. Если же количество капиллярного фильтрата настолько велико, что максимально транспортирующие лимфатические пути уже не в состоянии отвозить это количество, тогда возникает отек.

Резорбция и лимфатические капилляры. По вопросу о том, каким путем интерстициальная жидкость и растворенные в ней вещества, после того как они через вещество соединительной ткани дошли до стенки лимфатических капилляров, проникают в их просвет, ряд исследователей, как Мак-Мастер (1947), придерживались точки зрения, что интерстициальная жидкость вдавливается тканевым давлением в просвет лимфатических капилляров в результате того, что давление в лимфа-

тических капиллярах всегда ниже, чем «тканевое сопротивление». Следовательно, Мак-Мастер предполагает, что и через стенку лимфатических капилляров происходит фильтрация только в противоположном направлении: из интерстициального пространства в просвет лимфатических капилляров.

Однако в интерстициальной соединительной ткани в нормальных условиях нет свободной жидкости, имеющей гидростатическое давление. Только при наличии отека, по данным Мак-Мастера (1947), давление интерстициальной жидкости может быть довольно высоким и достигать даже 20 *см вод. ст.* Только в таких случаях разница между тканевым давлением и давлением в лимфатических капиллярах может быть значительной, чтобы сделать возможной фильтрацию интерстициальной жидкости в лимфатические капилляры.

По мнению Русньяка, Фельди и Сабо (1957), тканевое давление не может быть единственным и решающим фактором резорбции в лимфатические капилляры. Д. А. Жданов (1952) подчеркивает, что при резорбции в лимфатические капилляры имеют важное значение анатомические и физиологические свойства лимфатических капилляров, их бо́льшая, по сравнению с кровеносными капиллярами, проницаемость, и возможность больших колебаний в величине их размеров и, наконец, физиологическая активность эндотелия лимфатических капилляров. Эндотелий лимфатических капилляров находится в более интимном контакте с окружающей соединительной тканью, чем эндотелий кровеносных капилляров, так как лимфатические капилляры не имеют особой основной оболочки и окружающих эндотелиальную трубку перицитов. Д. А. Жданов (1952) полагает, что это и является морфологическим эквивалентом особенностей всасывания в лимфатические капилляры, по сравнению с венозными капиллярами.

Эндотелиальные клетки лимфатических капилляров, подобно эндотелиальным клеткам кровеносных капилляров, связаны между собой межэндотелиальным цементом. Этот межэндотелиальный цемент или «склеивающее вещество» непосредственно переходит в основное вещество окружающей соединительной ткани.

Проникновение жидкости и коллоидных молекул в просвет лимфатических сосудов, по аналогии с наблю-

дениями на кровеносных капиллярах, объясняют тем, что межэндотелиальный цемент содержит поры молекулярных размеров, через которые в лимфатический сосуд диффундируют вода и растворенные молекулы.

Труднее, однако, решить вопрос о резорбции корпускулярных элементов. Морфологические исследования уже в начале этого столетия показали, что начало лимфатических капилляров закрытое и что стенка лимфатических капилляров не имеет отверстий (Мак-Каллум — Mac Callum, 1903). Мысль о том, что при определенных условиях — при изменении давления, при расширении капилляров — эндотелиальные клетки могут раздвигаться и образовывать отверстия, была впервые выдвинута А. Колосовым (1893). Дринкер и сотр. (1941) присоединяются к воззрению, согласно которому лимфатические капилляры анатомически замкнуты, но физиологически обладают способностью в определенных условиях открываться.

Некоторые исследователи (Вислоцкий — Wislocki, 1916—1917; Кларк и Кларк — Clark E R. a. Clark E. L., 1918—1919) обнаружили, что эндотелиальные клетки лимфатических капилляров в определенных условиях в состоянии фагоцитировать частицы или большие коллоидные молекулы, передавая их затем в просвет лимфатического капилляра. Однако, по Дринкеру и Иоффи (1941), в нормальных условиях эндотелий лимфатических капилляров не способен к фагоцитозу.

Д. А. Жданов (1952) подчеркивает значение биологической активности лимфатических капилляров при резорбции лимфатическими капиллярами частиц взвесей, которые в условиях нормы (жир), патологии (пигменты, эритроциты, микроорганизмы) или эксперимента (тушь, графит) оказываются в тканях и удаляются из них по путям лимфатической системы. Частицы взвесей, как и коллоиды, удаляются из тканей исключительно по лимфатическим сосудам и в кровеносные капилляры, как правило, не всасываются.

Исследования Фельди, Русньяка, Сабо (1952) говорят о том, что нормальные эндотелиальные клетки лимфатических капилляров в состоянии фагоцитировать белок и что белок может накапливаться в эндотелиальных клетках лимфатических капилляров.

Однако дальнейшие исследования Русньяка, Фельди

и Сабо (1957) содержат доводы против участия активных процессов в прохождении белка и краски через стенку лимфатических капилляров, так как резорбция комплекса краска — белок в лимфатические капилляры не уменьшалась в их опытах под действием метаболических ядов (цианистого калия, фтористого натрия, динитрофенола и др.), несмотря на то, что они значительно понижают «распространение» в соединительной ткани и задерживают способствующее «распространению» действие гиалуронидазы.

Ими было установлено, что гиалуронидаза способствует резорбции в лимфатические сосуды и тем в большей степени, чем больше молекулы или частицы. Это обстоятельство авторы объясняют тем, что гиалуронидаза содействует расширению пор в стенке лимфатических капилляров и этим непосредственно повышает их проницаемость. Это облегчает прежде всего проникновение больших частиц в просвет лимфатических капилляров.

Осуществляемая лимфатическими капиллярами резорбция белковых веществ из тканей имеет большое значение в обмене и транспорте белков и других коллоидных веществ в организме. Кровеносные капилляры непрерывно пропускают в ткани некоторое количество белка. Кроме этого, в ткани из крови проникают многочисленные аминокислоты, которые используются клетками тканей для синтеза различных белковых веществ (А. В. Палладин, 1946).

Лимфатическими капиллярами резорбируется не только белок, поступающий в интерстиций из кровяного русла, но также и новообразованные в тканях белковые вещества. У человека лимфа грудного протока содержит в среднем, приблизительно, 5% белка. Через грудной проток в кровеносную систему в сутки в среднем поступает, по крайней мере, 1—2 *л* лимфы. Следовательно, только этим путем извлекается из интерстициальной жидкости и возвращается обратно в кровяное русло от 50 до 100 *г* белка в сутки.

Повышение содержания белка в интерстициальной жидкости может при недостаточности лимфообращения снизить эффективное коллоидноосмотическое давление в кровеносных капиллярах и таким образом затруднить процессы резорбции в венозных капиллярах. Поэтому резорбция белковых веществ лимфатическими капилля-

рами играет большую роль в процессах тканевого обмена воды и всех растворенных в ней веществ.

Еще более важна роль лимфатических сосудов в жировом обмене.

Движение лимфы. Лимфатические сосуды представляют собой систему трубок, отвозящих в венозное русло попавшую из интерстициального пространства в лимфатические капилляры жидкость.

Лимфатические капилляры, в противоположность кровеносным капиллярам, как показали Е. Р. Кларк и Е. Л. Кларк (1921), не сдавливаются повышенным тканевым давлением при развитии отека, наоборот, расширяются. Это объясняется тесной связью между эндотелиальными клетками лимфатических капилляров и волокнами соединительной ткани. При разрыхлении основного вещества при развитии отека волокна соединительной ткани раздвигаются и растягивают связанные с ними стенки лимфатических капилляров.

Благодаря проницаемости стенок лимфатических капилляров окружающая интерстициальная жидкость диффундирует в лимфатический капилляр и наполняет его. Опорожнение лимфатических капилляров происходит под влиянием сокращения мышц, которые сдавливают тонкостенные лимфатические капилляры, в результате чего жидкость из них течет к мелким собирательным лимфатическим сосудам, снабженным клапанами, препятствующими обратному току лимфы. При расслаблении мышц из интерстиция снова диффундирует жидкость в опорожненные лимфатические капилляры и их заполняет.

По Д. А. Жданову (1952), пассивные и активные движения являются лишь одним из факторов лимфообращения. По его мнению, не меньшее значение для тока лимфы по системе лимфатических сосудов имеют: 1) сократительная функция стенок лимфатических сосудов; 2) vis a tergo лимфообразования в тканях, зависящее от проницаемости кровеносных капилляров, деятельности эндотелия начальных капиллярных сетей лимфатической системы и физиологической активности органов, из которых оттекает лимфа. Большое значение имеет способствующее течению лимфы влияние дыхательных движений.

Д. А. Жданов возражает против распространенного

представления о том, что в условиях покоя ток лимфы конечности или другой части тела настолько слаб, что его практически нет (Дринкер и Иоффи, 1941). Он приводит ряд данных с инъекцией колларгола, которые говорят о непрерывности процесса образования и движения лимфы у животных даже в состоянии покоя. Пассивные и активные движения в несколько раз ускоряли распространение контрастного вещества током лимфы по лимфатическим сосудам.

Следуя указаниям Г. М. Иосифова (1914), Д. А. Жданов (1952) считает одним из главных факторов движения лимфы сократительную деятельность стенок лимфатических сосудов. По Д. А. Жданову, мышечные элементы богато представлены в стенке лимфатических сосудов, в особенности в среднем слое — media. Даже самые мелкие подкожные лимфатические сосуды имеют мышечные волокна, идущие в различных направлениях. Сокращением продольной мускулатуры сближаются два клапана. Периферический клапан под влиянием обратного давления лимфы закрывается, а центральный открывается и пропускает лимфу, которая выталкивается под влиянием сокращения мышц среднего слоя стенки лимфатического сосуда. Волна сокращений продольной и спиральной мускулатуры распространяется в центральном направлении и продвигает лимфу через клапаны к устьям грудного протока и правого лимфатического протока в венозное русло.

Рядом исследователей обнаружено, что лимфатические сосуды обладают симпатической и парасимпатической иннервацией.

А. П. Лаврентьев (1926, 1927) нашел у собаки перадвентициальное нервное сплетение, содержащее также и мелкие ганглии. Им была исследована также иннервация лимфатических сосудов толстой кишки. И. А. Косицын (1953) исследовал иннервацию лимфатических узлов. Кубик и Сабо (Kubick, Szabo, 1955) — иннервацию мезентериальных лимфатических сосудов.

Наличие мышечных волокон в стенке лимфатических сосудов и их вегетативная иннервация указывают на то, что лимфатические сосуды способны под регулирующим влиянием нервной системы к активной функции, к изменениям калибра, к сокращению, закрытию и т. д. Эта активная функция должна влиять и на ток лимфы.

Многочисленные исследования посвящены вопросу о рефлекторной регуляции лимфообращения (М. И. Коханина, 1948, 1949, 1951; Ю. С. Урюпов, 1954) и о рефлекторных связях между лимфообращением и кровообращением (К. В. Кованов, 1954; З. Т. Валеева, 1948, 1961; В. В. Петровский, 1954).

Измерение количества всей оттекающей в кровяное русло лимфы затруднительно, так как, кроме грудного протока, ряд других лимфатических стволов самостоятельно открываются в вены.

По Гейденгайну (1891), из грудного протока собаки вытекает около 64 *мл* на 1 *кг* веса тела в сутки. Скорость вытекания лимфы из грудного протока у человека определялась при ранениях грудного протока в шейном отделе. Петон (Paton, 1890) наблюдал, что из фистулы раненого при операции грудного протока вытекало в среднем около 1 *мл* в 1 *мин*, т. е. 1450 *мл* в сутки.

Крендел, Баркер и Грехем (Crandall, Barker a. Graham, 1943) определили у больного с фистулой грудного протока скорость вытекания лимфы в среднем равной 0,93 *мл* в 1 *мин*, при наибольшей скорости вытекания лимфы 3,9 *мл* в 1 *мин* после приема смешанной пищи. Скорость вытекания лимфы из грудного протока чрезвычайно изменчива и зависит от факторов, изменяющих общее образование лимфы и скорость лимфообращения.

ГЛАВА VI

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ

Внутриклеточная жидкость, занимающая внутриклеточный «сектор» или «пространство» тела, обеспечивает осуществление внутриклеточных химических процессов обмена веществ и роста.

Анатомически внутриклеточная жидкость занимает огромное количество микрокамер (клеток), которые функционально находятся в тесной связи, но отделены одна от другой, по крайней мере, двумя клеточными мембранами и тонким слоем внеклеточной жидкости. Из этого следует, что вода или вещества в одном растворе

не могут быть прибавлены к внутриклеточной среде или взяты из нее без того, чтобы они не проходили через внеклеточную среду и, следовательно, обмен воды между живыми клетками и внешней средой проходит через посредство внеклеточной жидкости, которая справедливо обозначается термином «жидкость-посредник».

С другой стороны, следует отметить, что регуляция объема и состава внутриклеточной жидкости может зависеть от таких механизмов, как жажда и почечная экскреция, которые связаны в первую очередь с внеклеточной жидкостью.

Современные сведения о природе и структуре внутриклеточной жидкости недостаточны. Так, неизвестны количество воды, связанной с внутриклеточными гелями и свободной, количество электролитов, связанных адсорбционными силами с внутриклеточными коллоидами и свободно растворенных. Предполагается, что около одной трети $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$ химически связаны, а около двух третей свободно растворены и осмотически активны.

Наиболее замечательным фактом физиологии водно-солевого обмена является постоянно поддерживаемое резкое различие в химическом составе внутриклеточной и внеклеточной жидкостей. Во внутриклеточной жидкости из катионов преобладает $K^{\cdot}$ и в меньшей степени $Mg^{\cdot\cdot}$, а из анионов — PO_4; во внеклеточной же жидкости из катионов преобладает $Na^{\cdot}$, а из анионов — Cl' и HCO''_3 (рис. 4). Так, во внутриклеточной жидкости содержится в 30 раз больше $K^{\cdot}$ и в 18 раз меньше $Na^{\cdot}$ чем в плазме крови. Точно так же из анионов во внутриклеточной жидкости содержится в 50 раз больше PO_4'', в 10 раз больше SO_4'', в 4 раза больше белков, чем в плазме крови. Зато плазма крови отличается высоким содержанием Cl_4'', которого во внутриклеточной жидкости почти вовсе нет.

Механизм поддержания столь значительного различия в химическом составе внутриклеточной и внеклеточной жидкости является дискуссионным до настоящего времени. Объем внутриклеточной жидкости, вычисляемый по разности между общим объемом жидкостей тела и объемом внеклеточных жидкостей, равен приблизительно 36% веса тела и составляет около 60% общего содержания жидкостей тела.

Живая клетка содержит очень большое количество воды. Наши знания о количественном содержании воды в самой живой протоплазме крайне скудны. Можно только сказать, что в живой активной протоплазме вода представляет всегда количественно преобладающую составную часть. Протоплазма клеток представляет собой в коллоидном отношении мицеллярный раствор, содержащий весьма значительные количества водной интермицеллярной жидкости.

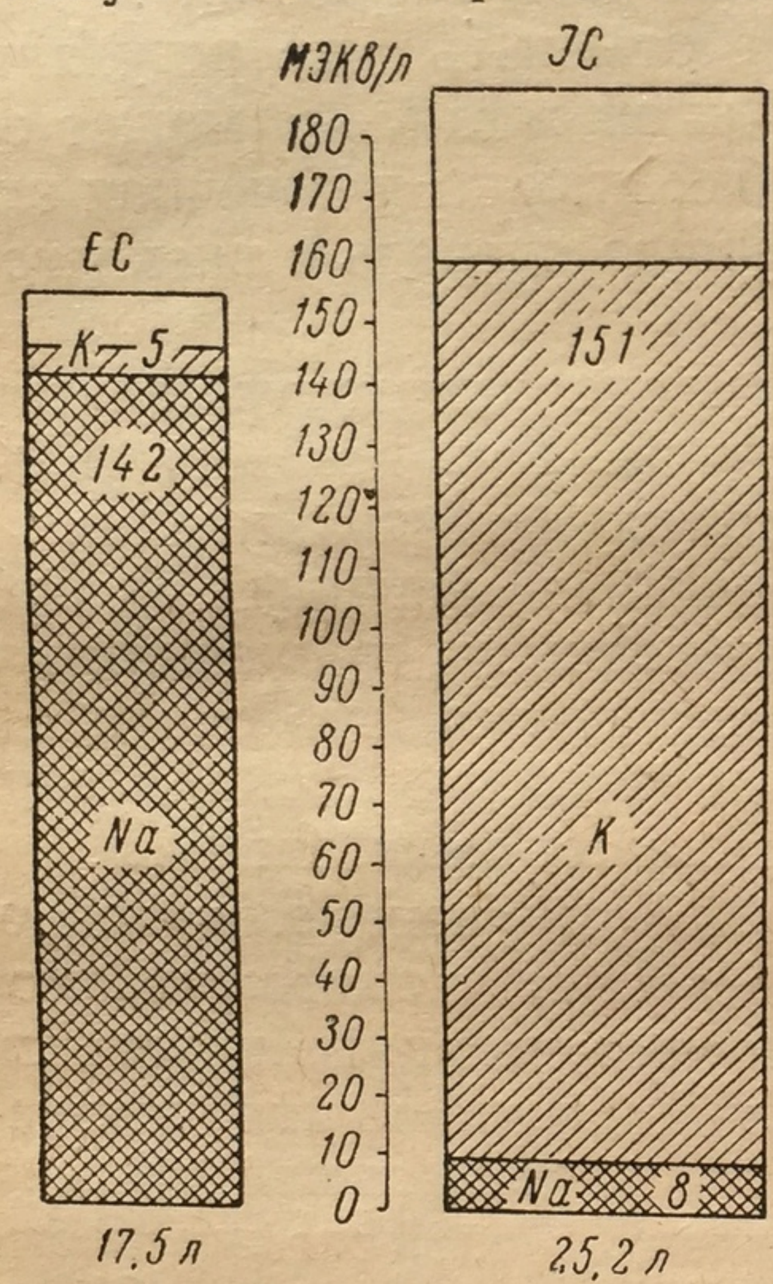

Рис. 4. Распределение $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$ между внеклеточной (*ЕС*) и внутриклеточной (*ЈС*) жидкостями (модифицировано по Блеку, 1957).

Исследователи осмотических свойств живых клеток исходили из представления о том, что вся содержащаяся в клетке вода удерживается в ней осмотическими силами. Однако, наряду с водой, удерживаемой осмотическими силами, большее или меньшее количество воды связывается внутриклеточными гидрофильными коллоидами в виде воды набухания. Эта коллоидально связанная вода составляет в разных клетках более или менее значительную часть всей содержащейся в клетке воды.

Согласно исследованию Парпарт и Шал (Parpart a. Shull, 1935), в эритроцитах из общего количества воды не менее 70% является свободной. Другие исследователи дают для содержания свободной воды в протоплазме еще более высокие цифры. Независимо от того, какая доля воды удерживается в той или иной клетке осмотическими силами и какая — силами набухания, большая часть содержащейся в живой протоплазме воды ведет себя, как водный растворитель.

До последних лет господствовало представление о том, что распределение воды между клетками и внутриклеточной жидкостью определяется исключительно ос-

мотическим равновесим между клетками и их непосредственным окружением.

Многочисленные исследователи: Брезоль (Brazol, 1884); Лимбек (Limbeck, 1889); Нови (Novi, 1891); Мюнцер (Münzer, 1898); Магнус (Magnus, 1900); Гедон и Арроус (Hedon a. Arrous, 1899) и другие показали, что внутривенное введение концентрированных растворов декстрозы, солей и сахаров, вызывая повышение осмотического давления крови, извлекает жидкость из тканей и переводит их в кровь, оказывая сильный диуретический эффект.

Таким образом, еще в конце прошлого века рассматривали осмотическое давление крови и других внеклеточных жидкостей как главный фактор, определяющий распределение воды между клетками и внеклеточной средой.

Гембл, Росс и Тисдол (Gamble, Ross a. Tisdall, 1923), определяя концентрации основных катионов в мышцах и плазме крови человека, установили, что хотя плазма содержит главным образом натрий, а мышцы — калий, общая концентрация катионов в крови и мышцах практически одна и та же. Из этого авторы сделали заключение, что внутриклеточная и внеклеточная жидкости имеют одно и то же осмотическое давление, несмотря на их различный ионный состав.

Дарроу и Яннет (Darrow a. Yannet, 1935) изучали перераспределение воды в теле собак, кроликов и обезьян, вызванное удалением из тела натрия без изменения общего количества воды путем введения в брюшную полость изотонического (5%) раствора декстрозы с последующим его извлечением через несколько часов. Животные при этом проявляли признаки тяжелой дегидратации, которую авторы объясняли перераспределением воды из внеклеточного пространства в клетки.

В другом же опыте эти авторы вызывали перераспределение воды из клеток во внеклеточное пространство в результате повышения концентрации хлористого натрия в крови. Причиной смерти животных являлось расстройство дыхания вследствие дегидратации клеток продолговатого мозга.

Действительно, во многих случаях внутриклеточная жидкость ведет себя так, как в условиях осмотического равновесия. Так, внутривенное вливание гипертонического-

го солевого раствора вызывает переход воды из внутриклеточного во внеклеточное пространство (Гесеринтон — Hetherington, 1931). Большая нагрузка водой распределяется равномерно между внутриклеточным и внеклеточным пространствами (Лиф, Четиллон, Рон и Тьютл — Leaf, Chatillon, Wrong a. Tuttle, 1954). Недостаточность калия сопровождается сокращением объема внутриклеточной жидкости (Блек и Милне — Black a. Milne, 1952).

Установленным является клинически важный факт, что осмотические градиенты, возникающие в результате острых нарушений осмотической концентрации внеклеточной жидкости, выравниваются путем притока воды в клетки или ее оттока из клеток.

Наряду с этим имеется ряд клинических и экспериментальных состояний, в которых первичное изменение метаболизма клеток может вызвать вторичные осмотические нарушения приспособительного характера во внеклеточной жидкости.

Проницаемость клеточной мембраны. Приведенные факты дали основание многим исследователям полагать, что каждая живая клетка окружена полупроницаемой мембраной.

Горячим защитником этой теории был Д. Л. Рубинштейн (1939). Полупроницаемость клеточной мембраны он понимал в том смысле, что плазматическая поверхность представляет совершенно иные условия для диффузии растворенных веществ, чем главная масса протоплазмы.

Приложимость к животным клеткам основных осмотических законов приводилась исследователями в доказательство того, что клетки ведут себя, как осмотические ячейки, окруженные полупроницаемой мембраной. Этой мембране приписывалась избирательная проницаемость для объяснения резкого различия в химическом составе внутриклеточной и внеклеточной жидкостей.

Характерные отличия клеточного содержимого, выражающиеся в значительном избытке калия и недостатке натрия по сравнению с обратным соотношением этих ионов во внеклеточной среде, объяснялись с этой точки зрения тем, что ионы калия находятся в протоплазме клеток и удерживаются в ней благодаря малой проницаемости клеточной мембраны для них, а ионы натрия

не проникают извне во внутриклеточную жидкость, опять же из-за плохой проницаемости клеточной мембраны для ионов натрия.

Учение о полупроницаемых клеточных мембранах подверглось ожесточенной критике со стороны многих исследователей, в особенности Д. Н. Насонова и В. Я. Александрова (1940) и других.

По Д. Н. Насонову, вопрос заключается не в том, имеются мембраны или нет, а в том, играют ли они в клетках ту физиологическую роль, которую им приписывают.

На основании экспериментальных исследований Д. Н. Насонов (1939) пришел к заключению, что если полупроницаемые мембраны на клеточных поверхностях и существуют, то доказать их полупроницаемость осмотическими методами невозможно. Так, по данным Гилла (Hill, 1930), мышцы, помещенные в гипертонические растворы, теряют воды вдвое меньше того количества, которое они должны были бы потерять, если бы были окружены настоящими полупроницаемыми мембранами.

Согласно Д. Н. Насонову, потеря мышцами воды в растворах индифферентных неэлектролитов определяется не молярной концентрацией растворенных веществ, а концентрацией воды в растворе. Для водного баланса мышц решающую роль играет не изоосмотичность растворов, а их «изогидрия». При перенесении тканей в не содержащий белки изотонический раствор солей нарушается «изогидрия» растворов и ткани набухают. Животные клетки в растворах неэлектролитов меняют свой объем, как коллоидные системы, лишенные мембран.

Сильным аргументом в пользу мембранной концепции обыкновенно считают факт неодинакового распределения веществ вне и внутри клеток. Сюда относятся такие явления, как избирательная ионная проницаемость, неодинаковое распределение $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$ между протоплазмой и окружающей средой и др.

Однако Д. Н. Насонов полагает, что вещества распределяются между протоплазмой клеток и окружающей интерстициальной жидкостью неравномерно вследствие того, что протоплазма обладает иными «сорбционными» свойствами связывания — путем растворения, химического соединения или адсорбции, чем интерстици-

альная среда, а не в результате наличия особой полупроницаемой клеточной мембраны.

Факт неодинаковой концентрации ионов калия и натрия внутри клеток и в окружающей среде не может служить доводом в пользу мембранного механизма.

Концепция о наличии клеточной мембраны, проницаемой для воды, но не пропускающей калий наружу, а натрий внутрь клетки, несостоятельна для объяснения того, как попадает калий из пищи в клетки тканей.

Еще более демонстративно опровергает эту теорию скорость, с которой радиоактивные $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$ проникают в клетки. Использование изотопов калия и натрия дали ясные доказательства, что клеточная мембрана проницаема как для натрия, так и для калия (Хевеши — Hevešy, 1948). Дальнейшие исследования показали, что обмен этих ионов через клеточные мембраны происходит чрезвычайно быстро. Так, Кребс, Эглестон и Тернер (1951) нашли с помощью радиоактивного калия, что кора мозга морской свинки в течение одной минуты обменивает 4% внутриклеточного калия, а сетчатка быка — 8—10%. Девис и Гелстон (Davies a. Galston, 1951) установили, что срезы коры морской свинки в 1 *мин* обменивают 15% внутриклеточного калия, так что каждые 7 *мин* выводится из клеток и обратно замещается против концентрационного градиента больше калия, чем его содержалось первоначально в срезах коры.

Эти движения ионов через клеточную мембрану происходят, по-видимому, медленнее, чем движение воды и солей через стенку кровеносных капилляров. Поэтому взгляд, что натрий и калий определяют осмотическое равновесие внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, в настоящее время трудно отстаивать.

Транспорт воды. Со времени работ Гемола с сотр. (1923) и Питерса (1935) общепринято, что вода свободно диффундирует через все биологические мембраны; соответственно этому при всех обстоятельствах осмотическое давление внеклеточной жидкости должно быть равно осмотическому давлению внутриклеточной жидкости. Согласно этой гипотезе, чрезвычайно упрощается вычисление необходимой добавки соли или ее дефицита, так как достаточно при этом исходить из анализов плазмы крови.

Питерс (1935) при обсуждении вопроса о движении

воды и растворенных веществ в теле придерживается положения об осмотическом равновесии между содержимым большей части жидкостных секторов тела, хотя он и отмечает, что точный анализ осмотического давления внутриклеточной жидкости, который мог бы подтвердить эту гипотезу, еще не произведен. Он, вместе с тем, указывает, что непроницаемость клеточных мембран для катионов должна быть только факультативной, так как внутриклеточные катионы каким-то способом покидают клетки и известны медленные изменения в их содержании при беременности, а также при изнурении.

Ведущим принципом в монографии Питерса (1935) является представление, что общая концентрация катионов в плазме крови обусловливает распределение воды в теле, так как именно она определяет осмотическое давление как внеклеточной, так и внутриклеточной жидкостей.

В позднейшем обзоре Питерс (1944) вновь подтвердил это положение. С этой точки зрения изменения осмотического давления внутри какого-нибудь сектора должны быть тотчас же компенсированы сдвигом воды, так что возникновение осмотического градиента предупреждается за счет относительно небольших колебаний общего осмотического давления.

Так как прямыми измерениями не было доказано, что осмотическое давление всегда одно и то же во всех жидкостных секторах, это утверждение является выводом из допущения, что все мембраны свободно проницаемы для воды, из которого делается дальнейшее предположение, что никакого активного транспорта, нарушающего осмотическое давление, не происходит.

Эта теория считалась верной, так как она подкупала своей простотой. Всякое обнаруженное противоречие стремились как-нибудь истолковать.

Однако накапливались данные, говорящие о том, что клеточные мембраны не непроницаемы для катионов и что количество катионов в клетках может изменяться без сопутствующих изменений в осмотическом давлении.

Согласно расчетам, исходящим из концентрации катионов, осмомолярность внутриклеточной жидкости превышает на 40% осмомолярность внеклеточной жидкости.

Рядом исследователей были произведены попытки измерения осмотического давления содержимого клеток

методом криоскопии, которые подтвердили, что клетки имеют более высокое осмотическое давление, чем внеклеточная жидкость (Саббатани — Sabbatani, 1901; Керпел-Фрониус и Леви — Kerpel-Fronius a. Leovey, 1931; Гемори и Мельнар — Gömori a Mölnar, 1932; Гемори и Френрис — Frenreisz, 1937). Результаты этих исследований убедительно говорят о том, что впервые открытая Саббатани гипертоничность клеток по отношению к внеклеточной жидкости не является артефактом, зависящим от продуктов аутолиза.

Осмотическое поведение изолированных тканей также говорит о том, что внутриклеточная жидкость гипертонична по отношению к внеклеточной жидкости. Так, по данным Филене и Биберфельд (Filehne a. Biberfeld, 1902), Вессберге (Wessberge, 1913) и Опи (Opie, 1949), срезы изолированных тканей (печени, почек) набухают в солевой среде, пока концентрация их не достигнет полуторной по сравнению с физиологическим раствором.

Вессберге (1913) поставил вопрос о том, почему ткани, будучи изолированными, находятся в равновесии (без набухания их клеток) только с гипертоническими растворами, в теле же они не набухают в менее концентрированной среде — интерстициальной жидкости, изотонической по отношению к плазме крови.

Робинсон (1953) полагает, что клетки в теле могут себя вести так, как-будто они находятся в осмотическом равновесии, потому что они живые и способны использовать источники энергии обмена. Внутренняя гипертоничность дышащих клеток поддерживается в устойчивом равновесии, по мнению Робинсона, путем активного вытеснения воды из клетки через клеточную мембрану через посредство механизма, расходующего энергию метаболизма.

Робинсон (1950—1952) установил, что ткани в изотоническом растворе не набухают, пока они нормально дышат, но начинают набухать при подавлении обмена холодом, цианидами или недостатком O_2. Аналогичные факты представили Конвей и Фитжеральд (Convay a. Fitzgerald, 1942), Стерн, Эглестон Хемс и Кребс (Stern, Eggleston, Hems a. Krebs, 1949). Эти авторы приходят к выводу, что расстройство тканевого дыхания играет большую роль в набухании срезов тканей и что главными факторами в водном обмене являются не физические

свойства мембран, но механизмы, зависящие от снабжения энергией. Набухание тканей при торможении дыхания может быть объяснено освобождением внутриклеточных катионов, предварительно связанных в осмотически неактивной форме, для которой клеточная мембрана является непроницаемой.

Для возникновения относительно небольшого набухания в разведенной среде в клетках, если они находятся в осмотическом равновесии, должно уменьшиться количество осмотически активных растворенных в них веществ пропорционально разведению среды.

Это может иметь место, если клеточная мембрана свободно проницаема для растворенных веществ, но в данном случае объем клеток не должен зависеть от осмотического давления внеклеточной жидкости.

Робинсон (1952) объясняет набухание тканей при торможении дыхания тем, что в норме клетки сохраняют гипертоничность благодаря активному выкачиванию воды через клеточную мембрану против концентрационного градиента. Энергия, требуемая для протекания процесса выкачивания воды из клетки, возникает при тканевом дыхании. Поэтому при торможении тканевого дыхания клетки набухают. Робинсон (1950, 1952) показал, что динитрофенол, который, как полагают, делает энергию дыхания неспособной для синтезирования высокоэнергетических фосфорных соединений, служащих источником энергии для деятельности клеток, вызывает набухание срезов печени и почек в 0,3 осмомолярной среде так же, как если бы они были отравлены цианидом.

Ряд исследователей (Хогебум, Шнейдер и Палладе — Hogeboom, Schneider a. Pallade, 1947; Дьюти — Duthie, 1935; Эммел — Emmel, 1940) представили цитологические доказательства, что содержимое клеток может отличаться по осмотическому давлению от окружающей их внеклеточной среды; так, авторы показали, что для того, чтобы выделить из печеночных и почечных клеток мышей митохондрии с сохранением их нормальной морфологии и реакции на окраску, необходимо пользоваться гипертонической средой (0,8—1,0 *M* раствор сахарозы). Неразрушенные клетки остаются нормальными в этой гипертонической среде в течение многих часов, в то время как митохондрии в клетках, помещенных в

изотоническом физиологическом растворе, набухают, становятся сферическими и быстро распадаются. Авторы полагают, что осмотическое давление у мембран митохондриев должно быть значительно выше чем осмотическое давление крови. Реакция митохондриев на гипертонический или гипотонический растворы заставляет Опш (1948) предполагать, что они ведут себя, как внутриклеточные осмометры.

Н. Н. Аничков (1914, 1923) показал, что протоплазматические капельки, находимые в набухших клетках, не являются новыми образованиями, но набухшими хондриозомами. Они набухают при помещении кусочков тканей в гипотоническом растворе и снова сжимаются, и вид клеток восстанавливается к норме в гипертоническом растворе. Таким образом, цитологические данные подтверждают предположение, что осмотическое давление внутри некоторых клеток в норме больше осмотического давления окружающей среды, но что оно падает, когда клетки отравлены или лишены кислорода.

Гамбургер и Мате (Hamburger a. Mathe, 1952) представили ясные доказательства нарушения водного баланса при экспериментальной аноксии у собак и мышей путем вдыхания окиси углерода или введения сублетальных доз цианидов. Это нарушение водного баланса выражалось в уменьшении объема внеклеточных жидкостей в результате захвата воды клетками. Повышение числа эритроцитов и показаний гематокрита говорит о повышении осмотического давления плазмы. Этот случай является демонстративным примером нарушения в распределении жидкостей тела без изменения их общего содержания в результате только их перераспределения между внеклеточными и внутриклеточными секторами. Причиной этого перераспределения жидкостей тела в результате гипоксемии является или возрастание осмотического давления внутриклеточной жидкости или же приостановка механизма выкачивания воды из клеток. Если аноксия ведет к перемещению воды из внеклеточного пространства в клетку, наступление циркуляторного коллапса может быть ускорено в результате образования порочного круга (circulum vitiosus), так как замедленная циркуляция уменьшенного объема крови повышенной вязкости может снизить снабжение тканей кислородом, в то время как набухание клеток, ли-

шенных кислорода, должно далее уменьшить объем циркулирующей крови.

Таким образом, водный баланс клеток зависит как от метаболизма, так и от осмотического давления окружающей их внеклеточной среды. Некоторые клетки имеют более высокое осмотическое давление, чем осмотическое давление окружающей их среды. Эта разница, по Робинсону (1953), поддерживается с помощью еще недостаточно изученных процессов, связанных с активным удалением воды из клеток через клеточные мембраны, с использованием энергии обмена.

Гипотезу об активном вытеснении воды из клеток оспаривает Мадж (Mudge, 1951) и Лиф с сотр. (Leaf, 1954), указывающие, что набухание тканей, вызываемое нарушением обмена веществ, может быть объяснено с большим успехом нарушением процесса активного вытеснения ионов натрия из клеток. Внутриклеточное коллоидноосмотическое давление вызывает в этом случае вхождение в клетку изотонической жидкости из внеклеточной окружающей среды и вовсе не доказывает наличия гиперосмомолярности внутриклеточного содержимого.

Прямые измерения осмомолярности внутриклеточного содержания представляют большие трудности и приводят к различным результатам вследствие возможного разрушения каких-то компонентов клетки, вызывающих быстрое нарастание осмомолярности клетки.

Известно, что отношение $\frac{Na^{\cdot} + K^{\cdot}}{H_2O}$ внутри клетки больше, чем во внеклеточной жидкости. По Питерсу (1935) и Дарроу (1948), это объясняется допущением, что часть катионов внутри клетки связана белками и поэтому неактивна. Другая же часть катионов, не связанных и поэтому осмотически активных, вызывает осмотическое давление равное осмотическому давлению внеклеточной жидкости. Но Робинсон (1950) утверждает, что при нормальных условиях тканевые белки не в состоянии связать какое-нибудь значительное количество катионов. Поэтому Робинсон настаивает, что внутри клеток господствует более высокое осмотическое давление, чем во внеклеточной жидкости.

Корт и Клейнцеллер (Cort u. Kleinzeller, 1956) представили дальнейшие доказательства о наличии «связан-

ных» и «свободных» катионов в клетках, хотя еще не ясно, что они собой представляют.

При экстрагировании внутриклеточных электролитов из среза почек можно вымыть только $^2/_3$ внутриклеточного $Na^{\cdot}$.

Далее Девис (1954) показал, что уравновешивание между радиоактивным $Na^{\cdot}$ и внутриклеточным $Na^{\cdot}$ происходит в две фазы: быстрая фаза может соответствовать обмену со «свободным» внутриклеточным $Na^{\cdot}$, а медленная фаза — обмену со «связанным» или «трудно обмениваемым» $Na^{\cdot}$.

Конвей и Мак-Кормек (Convay a. McCormack, 1953), Мадж (1951) и Бродский с сотр. (Brodsky et al., 1953) находили криоскопические доказательства гипертоничности клеток только в срезах почек и печени, но не в срезах мышц.

Вследствие количественного преобладания внутриклеточной жидкости мышц, отклонения от изотоничности клеток печени и почек вряд ли могут сильно повлиять на осмомолярность внутриклеточной жидкости всего тела в целом.

Существует ряд теорий по вопросу о механизме активного транспорта воды через клеточную мембрану. Было сделано множество попыток объяснить перенос воды за счет электроосмоса.

Юссинг (1949) описывает некоторые пути, по которым могут переноситься ионы из клетки, но отмечает, что процессы, связывающие водный обмен клетки с клеточным метаболизмом, еще не понятны.

Большой интерес имеет выдвинутая Сент-Дьердьи (Szent-Györgyi, 1940) теория молекулярного сокращения и растяжения мембран как основы активного транспорта воды; растянутые и сокращенные миозиновые цепочки содержат разные количества гидратационной воды, так что контрактильный белок, проходящий через стадии гидратации и дегидратации, может быть способным переносить воду. Миозин имеет ограниченное распределение в организме, но Сент-Дьердьи (1940) описывает структурные белки во многих органах. Если их выделить, эти белки похожи на миозин в эластичных высоковязких структурах.

Монне (Monné, 1948) также полагает, что вода переносится через клеточные мембраны путем поочередного

сокращения и растяжения гидратированных полипептических цепочек.

По-видимому нет прямых доказательств в пользу теории Сент-Дьердьи. Однако многие исследователи (Робинсон, 1953) склонны к ее признанию, указывая, что все клетки содержат белки, система цитохрома дыхательных энзимов широко распространена в теле и аденозинтрифосфат является универсальным источником энергии при внутриклеточном обмене веществ. В. А. Энгельгарт и М. Н. Любимова (1939) открыли энзиматические свойства миозина, являющегося одновременно ферментом аденозинтрифосфотазой, способным освободить энергию высокоэнергетических фосфатных соединений. Робинсон (1953) считает возможным, что система активного переноса воды такого рода может быть применима и к клеточной мембране.

Активный транспорт натрия. Юссинг (Ussing, 1949) подчеркивает, что характерная разница в ионном составе по обе стороны клеточной мембраны не поддерживается непроницаемостью клеточной мембраны по отношению к соответствующему иону. Большая часть клеток млекопитающих погружена в среду, богатую натрием, и проницаема для натрия. Несмотря на это они содержат мало этого иона, что говорит о том, что клетки обладают средством для его активного вытеснения против значительного концентрационного градиента.

Транспорт веществ из окружающей интерстициальной жидкости внутрь клетки или из клетки в интерстициальную жидкость может протекать в результате двух процессов: 1) пассивной диффузии, сообразно электрохимическому градиенту (сумме концентрационных, электростатических и других градиентов) между внеклеточной и внутриклеточной жидкостями. По этому принципу происходит проникновение мочевины, CO_2, O_2, NH_3 и др.; 2) активного транспорта ионов против электрохимического градиента, осуществляемого за счет расхода определенной химической энергии.

Наиболее демонстративным примером процесса активного транспорта является активный процесс ионов $Na^{\bullet}$ изнутри клетки в окружающую интерстициальную среду. В результате этого активного переноса $Na^{\bullet}$ возникает значительная разница в концентрации $Na^{\bullet}$ между внеклеточной жидкостью (в которой имеется высокая

концентрация $Na^{\cdot}$) и внутриклеточной жидкостью (где содержание $Na^{\cdot}$ ничтожно), несмотря на то, что $Na^{\cdot}$ постоянно диффундирует из внеклеточной жидкости внутрь клетки.

Для устранения последствий этой постоянной диффузии $Na^{\cdot}$ внутри клетки должна действовать потребляющая энергию сила, активно изгоняющая $Na^{\cdot}$ из клетки. Активный транспорт $Na^{\cdot}$ из клеток во внеклеточную жидкость является общим свойством всех метаболически активных клеток, как тканей млекопитающих, так и тканей низших живых существ.

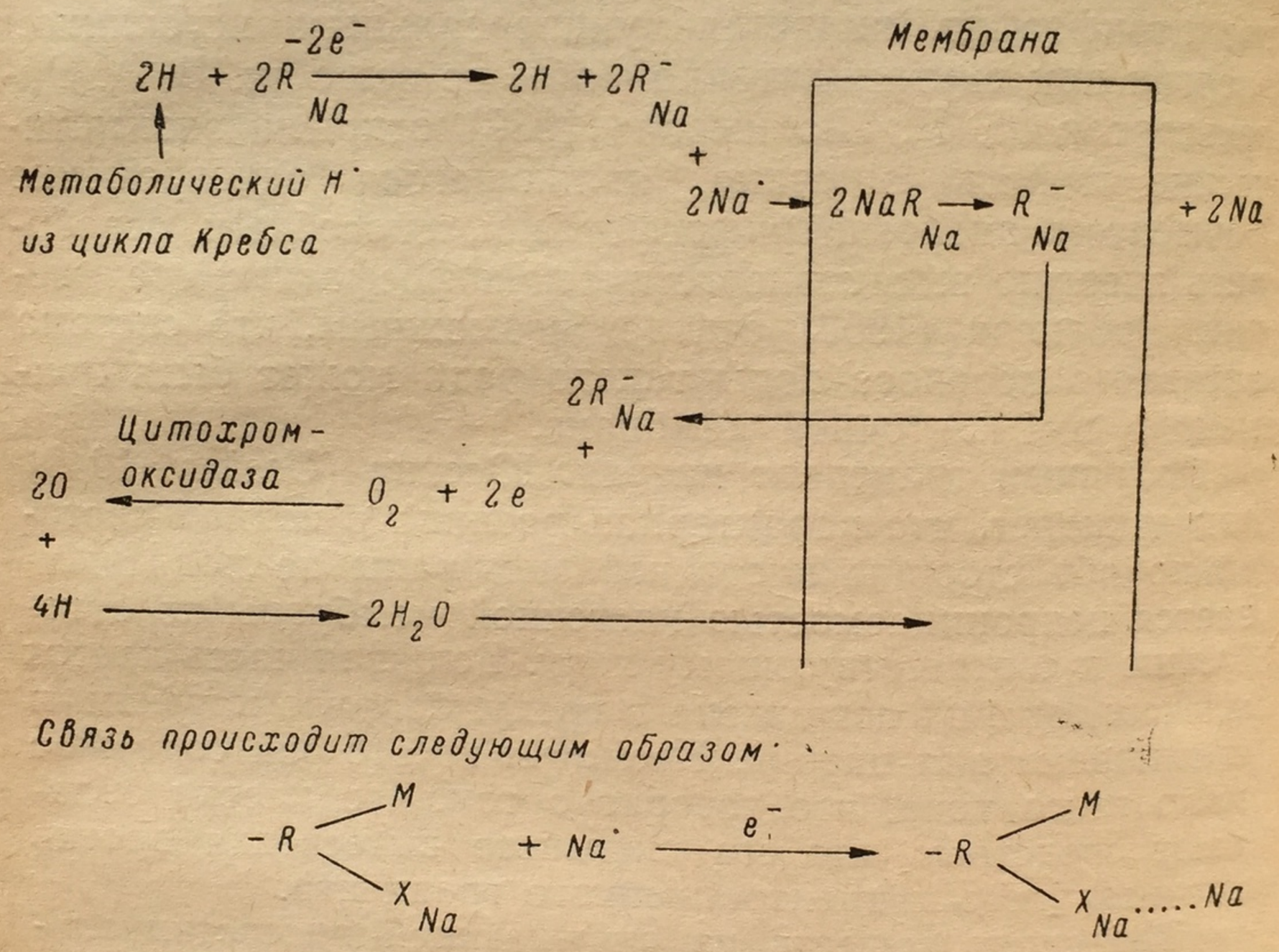

Рис. 5. Схема активного транспорта Na (по Конвею, 1954).
Индекс Na обозначает, что соответствующая группа специфична для $Na^{\cdot}$; *e*—электрон; $R_{Na^{\cdot}}$ энзим флавин (способный отдавать электроны). В нижней части схемы *R* обозначает одну неспецифическую органическую группу, *M* — другую, а *X*—группу, специфически реагирующую с $Na^{\cdot}$.

Юссинг (1954) утверждает, что транспорт $Na^{\cdot}$ изнутри клеток является единственным процессом на клеточной мембране, который протекает активно; транспорт $K^{\cdot}$; HCO'_3 и Cl' является целиком пассивным процессом.

Конвей (Convay, 1954) выдвинул приемлемую теорию механизма активного транспорта $Na^{\bullet}$ из мышечных клеток, основанную на собственных и Юссинга фактах. Корт и Клейнцеллер (Cort u. Kleinzeller, 1956) нашли, что та же схема применима и для активного транспорта $Na^{\bullet}$ в канальцевых клетках почек.

Теория Конвея может быть схематически представлена следующим образом (рис. 5).

Энергия метаболизма аденозинтрифосфорной кислоты используется для активного вытеснения ионов натрия из клеток.

Теория Конвея имеет большое физиологическое значение. Она дает возможность объяснить влияние изменений pH на транспорт $Na^{\bullet}$ из клеток. Этот процесс находится в тесной связи с щелочно-кислотным равновесием во всем организме.

Теория Линга (Ling, 1952) «системы связанного заряда» объясняет накопление ионов $K^{\bullet}$ внутри клетки их притягиванием отрицательно заряженными группами аденозинтрифосфорной кислоты, связанными с белковой стромой клетки.

Накопление $K^{\bullet}$ во внутриклеточной белковой решетке происходит в результате меньшего объема иона $K^{\bullet}$, что ведет к тому, что он более прочно связан с отрицательно заряженными группами путем электростатического притяжения.

ГЛАВА VII

ВНЕШНИЙ БАЛАНС ВОДЫ

Жидкости тела, общий объем которых составляет у здорового человека около 42 *л*, подвержены непрерывному обмену с внешней средой. Здоровый взрослый человек ежедневно получает около 2,5—3 *л* жидкостей, которые состоят из выпитой воды, из воды, содержащейся в продуктах питания, и из метаболической воды (около 300 *мл* в сутки). Однако снабжение водой и содержание в пище электролитов варьирует в широких пределах. Эта жидкость выводится из тела: с мочой — 1500 *мл*, с испражнениями — 200 *мл*, испарением воды

через кожу и с выдыхаемым воздухом — 750—1000 *мл*, всего около 2,5—3 *л*.

Приведенные величины могут резко изменяться при различных условиях существования. Величина мочеотделения может подвергаться стократному изменению: от максимального диуреза в 20 *мл* в 1 *мин* — при водной нагрузке до минимального диуреза в 0,2 *мл* в 1 *мин* — при ограничении поступления жидкости в организм. При несахарном диабете (diabetes insipidus) почками могут выделяться огромные количества воды (8—12 *л* в сутки). При поносах значительные количества воды теряются через кишечник. При работе в горячих цехах или в жаркую погоду количество воды, теряемой потом, через кожу, может достигать 6—10 *л*.

Пищеварительные соки. Кроме передвижения 2,5—3 *л*, ежедневно проходящих через организм (из внешней среды в организм и снова во внешнюю среду), имеют место обширные передвижения жидкостей внутри самого тела. Во время пищеварения за сутки огромное количество жидкостей выделяется в просвет желудочно-кишечного тракта: слюны — 1500 *мл*, желудочного сока — 2500 *мл*, сока поджелудочной железы — 700 *мл*, желчи — 500 *мл*, кишечных соков — 3000 *мл*, всего — около 8200 *мл*. Все эти жидкости в дальнейшем реабсорбируются, за исключением небольшого количества, выделяемого с испражнениями. Просвет пищеварительного тракта можно в известной степени рассматривать как часть наружной среды по отношению к организму, следовательно, из 42 *л* жидкостей тела в сутки происходит обмен с внешней средой до 11 *л*, т. е. 26%.

Выделение воды через кожу и дыхательные пути. В отличие от почечного выведения выделение воды через легкие и кожу путем испарения связано не столько с регуляцией объема и состава жидкостей организма, сколько с терморегуляцией.

Одним из важнейших свойств воды, содержащейся в биологических системах, является ее большая скрытая теплота испарения (0,585 *бкал* на 1 *г* воды). Это свойство полностью проявляется при потении, поскольку оно регулирует температуру тела путем отнятия от него тепла в результате испарения воды. Вода выделяется через дыхательные пути и главным образом кожей через эпидермис во время неощущаемого пропотевания (pers-

piratio insensibilis), или же потовыми железами при потоотделении. Первое является постоянным процессом, участвующим в теплоотдаче при обычной жизни. Второе же представляет собой чрезвычайно изменчивый процесс, предохраняющий человека от повышения температуры тела в зависимости от состояния организма.

Perspiratio insensibilis. Даже при полном отсутствии видимого потооделения (при температуре 15—20°) через кожу испаряется некоторое количество воды путем отдачи воды в газообразном состоянии: perspiratio insensibilis — неощущаемое пропотевание. Понятие perspiratio insensibilis включает общую потерю воды как через легкие, так и через кожу.

Так как выдыхаемый воздух почти всегда полностью насыщен (на 95—98%) водяными парами, имеющими температуру тела, а вдыхаемый воздух обычно насыщен ими лишь на 50—80%, то с выдыхаемым воздухом испаряется около 0,3—0,4 *л* воды в сутки.

Объем потери воды через легкие определяется величиной легочной вентиляции и содержанием паров воды во вдыхаемом воздухе. Выдыхаемый воздух имеет температуру, примерно соответствующую температуре тела. С выдыхаемым воздухом выделяются водяные пары, количество которых зависит от абсолютной влажности окружающего воздуха. Чем больше влажность вдыхаемого воздуха, тем меньше будет испарение с поверхности легких и дыхательных путей. Таким образом, при высокой влажности воздуха теплоотдача через легкие затруднена. При мышечной работе легочная вентиляция резко увеличивается. В этих условиях потеря воды и тепла через легкие возрастает в 2—5 и более раз в зависимости от напряженности работы.

По данным Куно (Kuno 1959), потеря воды через дыхательные пути изменяется в зависимости от влажности воздуха, а кожная перспирация варьирует с изменением потери воды через дыхательные пути и компенсирует ее. Так, во влажном воздухе понижается потеря воды через дыхательные пути и несколько повышается кожная перспирация. В очень сухом воздухе кожная перспирация несколько уменьшается, а потеря воды через дыхательные пути резко повышается. При обычных условиях кожная перспирация превышает потерю воды через дыхательные пути в 2,7 раза.

По отношению к механизму выведения воды кожная и легочная перспирация значительно отличаются одна от другой: слизистые оболочки дыхательных путей всегда очень влажны. Вдыхаемый воздух насыщается водяными парами при прохождении над влажными слизистыми поверхностями и при выдохе эти пары выводятся из тела вместе с выдыхаемым воздухом.

Поверхность же кожи человека сухая, но вода, содержащаяся в кожной ткани, непрерывно выделяется из нее. Этот значительно более сложный механизм кожного выделения воды детально описан Куно (1959). Эпидермис кожи обильно снабжается водой, происходящей из крови, содержащейся в кровеносных капиллярах. Эпидермис построен из многослойного эпителия и состоит из четырех слоев: зачаточного (или мальпигиевого), зернистого, прозрачного и рогового. Части зачаточного слоя выступают в промежутках между сосочками кожи, образуя эпидермальные сосочки, через которые проходят протоки потовых желез. Между клетками зачаточного слоя имеются тонкие межклеточные щели, отделяющие клетки одна от другой, соединенные тонкими волокнами. Такие щели имеются и в зернистом и даже в роговом слое. Все эти щели соединены между собой и наполнены межклеточной жидкостью, образующейся из крови капиллярной сети кожи. Полагают, что имеется непрерывное движение этой жидкости к поверхности кожи и лимфатическим пространствам зачаточного слоя. Объем этих щелей, давление и скорость движения жидкостей могут изменяться в зависимости от изменения кровообращения в коже.

Вся система эпидермиса может, таким образом, рассматриваться как волокнистая сеть, нижняя часть которой погружена в межтканевую жидкость, просачивающуюся в межклеточные щели. Таким образом, в наружный роговой слой поступает влага, оттуда она испаряется в окружающий воздух. Благодаря этим особенностям строения кожи вода может испаряться с сухой кожной поверхности.

Обилие кровеносных капилляров варьирует в различных областях кожи. Наличие обильной кровеносной капиллярной сети в таком органе, как кожа, обладающем относительно низким обменом веществ, говорит о том, что эта капиллярная сеть в коже играет добавочную и

весьма важную роль в регуляции температуры тела. Все капиллярные сплетения расположены в поверхностном слое кожи толщиной в 2 *мм*. В этом тонком слое может содержаться около 10% общего объема крови. Таким образом, можно представить себе, что тело человека покрыто по всей поверхности слоем теплой крови, который поддерживает относительно высокую температуру кожи и обеспечивает непрерывную отдачу тепла кожей в окружающее пространство. Эта теплоотдача регулируется путем изменения кровотока в коже в результате расширения и сужения кожных сосудов.

На основании анализа экспериментальных данных Куно (1959) приходит к выводу, что кожная неощущаемая перспирация зависит от двух независимых процессов: физического выделения воды через эпидермис и непрерывной секреции пота. Первый процесс протекает почти равномерно на всей поверхности тела и составляет главную часть неощущаемой перспирации. В некоторых же небольших областях: на ладонях рук, подошвах ног и в подмышечных впадинах, составляющих менее 10% общей поверхности тела, имеет место, кроме этого, добавочная непрерывная секреция пота. Поэтому в этих областях имеется большее неощущаемое пропотевание; его величина варьирует, так как количество воды, выделяемой потом, может быть различно у отдельных лиц.

Кожная перспирация является преимущественно чисто физическим процессом проникновения воды через кожные мембраны (в результате увеличения кровоснабжения) и испарения ее без участия потовых желез. Потеря воды через кожу даже при отсутствии видимого потоотделения составляет в сутки около 0,4—0,6 *л*.

Таким образом, даже в условиях средних температур внешней среды человек испаряет через кожу и дыхательные пути в сутки около 0,7—1 *л* жидкости, что составляет около 21—28% общей теплоотдачи организма.

Потоотделение. При высокой температуре внешней среды увеличение теплоотдачи для сохранения нормальной температуры тела у человека осуществляется путем изменения деятельности потовых желез. Кожная поверхность человека, по некоторым подсчетам, содержит около 2,5 миллионов потовых желез. Потоотделение являет-

ся относительно поздним приобретением в процессе эволюции и полное развитие получает только у человека.

Потовые железы человека — эккриновые, выделяющие в отличие от апокриновых желез водянистый секрет без разрушения составляющих клетку элементов. Они являются трубчатыми железами, секретирующая часть которых представляет собой замкнутый клубочек, дающий начало выводному протоку, открывающемуся на поверхности кожи винтообразным канальцем, прободающим эпидермис. Секреторные канальцы — тонкие и короткие — ограничены преимущественно кубическими клетками. Просвет канальца обычно заполнен коллоидальным веществом, указывающим на то, что секреция происходит замедленно. Секреторные клетки не содержат гранул. Липоидов и пигментных гранул также мало, что говорит о малой скорости секреции.

Кровоснабжение потовых желез в некоторой степени аналогично кровоснабжению мальпигиевых телец почек: одиночная потовая артериола снабжает все секреторные канальцы и часть выводного протока потовой железы. Артериола распадается свыше чем на тысячу капилляров, которые соединяются в две или более вены. В отличие от почечного клубочка общее сечение вен потовой железы больше сечения артериолы. Таким образом, в кровеносных капиллярах потовых желез кровяное давление нормальное и кровоток происходит свободно.

Секреторные волокна потовых желез принадлежат к симпатической нервной системе, будучи, однако, не адренергическими, а холинэргическими. Поэтому секреция пота возбуждается не адреналином, а ацетилхолином и пилокарпином; секреция пота парализуется атропином.

Потоотделение по всей поверхности тела человека вызывается воздействием термических агентов и при физической работе. Потоотделение же на ладонях рук, подошвах ног и в подмышечной области вызывается преимущественно в результате раздражения чувствительных нервов, эмоционального и психического возбуждения. Центр, регулирующий потоотделение, по мнению многих исследователей, находится в гипоталамической области. Эмоциональное и психическое потоотделение регулируется корой больших полушарий.

Пот представляет собой гипотоническую жидкость, но концентрация растворенных веществ в поте чрезвы-

чайно изменчива (табл. 7). Потовые железы не обладают способностью регулировать состав пота в соответствии с потребностями организма.

Таблица 7

Состав пота

(по Аматруда и Вельт — Amatruda u. Welt, 1953)

	Колебания (*мМ/л*)	Средние величины (*мМ/л*)
$Na^{\cdot}$	9,8—77,2	47,90
$K^{\cdot}$	3,9—9,2	5,90
Cl'	5,2—65,1	40,40
NH_3	1,7—5,6	3,45
Мочевина	6,2—12,1	8,62

При недостаточности надпочечников с потом теряется больше натрия. Экстракты и гормоны коры надпочечников, а также адренокортикотропный гормон гипофиза снижают концентрацию $Na^{\cdot}$ в поте и, следовательно, отдачу $Na^{\cdot}$ потом. При большой дегидратации организма потоотделение снижается.

Аматруда и Вельт (1953) установили, что при повышении осмомолярной концентрации внеклеточной жидкости путем внутривенного введения 5%-ного раствора NaCl способность к потоотделению резко снижается.

Большой интерес представляет приводимое Куно (1959) сопоставление концентрации составных элементов пота и плазмы крови (табл. 8).

Приведенные данные убедительно говорят о том, что пот отнюдь не представляет собой простой фильтрат плазмы, а является секретом потовых желез, значительно отличающимся по своему составу от плазмы крови. Концентрация $Na^{\cdot}$ и Cl' в поте возрастает пропорционально скорости потоотделения, но всегда остается ниже их концентрации в плазме крови.

При профузном потоотделении концентрация $Na^{\cdot}$ и Cl' в поте резко снижается. Концентрация $K^{\cdot}$, аммиака и молочной кислоты в поте значительно превышают их концентрации в плазме крови. Эти вещества содержатся или производятся в клетках потовых желез в больших количествах и выделяются вместе с потом.

Таблица 8

Среднее содержание основных компонентов пота и плазмы крови (*мг*%)

Вещества	Пот	Плазма
Cl'	320	360
$Na^{\cdot}$	200	340
$K^{\cdot}$	20	18
$Ca^{\cdot\cdot}$	2	10
$Mg^{\cdot\cdot}$	1	2,5
Азот мочевины	15	15
Азот аминокислот	1	5
Аммиак	5	0,05
Креатинин	0,3	1,5
Глюкоза	2	100
Молочная кислота	35	15

Потоотделение у человека, ничтожное при низких и средних температурах среды, резко возрастает при высоких. Характерным для потоотделения является очень быстрое нарастание интенсивности секреции потовых желез.

Потоотделение резко возрастает при напряженной мышечной работе, а также при приеме внутрь горячей жидкости. При интенсивной мышечной деятельности отделение пота в количестве 5—6 *л* в сутки встречается довольно часто.

Потоотделение у человека является ответной реакцией организма на воздействие внешних метеорологических условий. Теплоотдача при высокой температуре внешней среды происходит только в результате испарения пота, так как другие пути теплоотдачи (проведением и излучением) при этих условиях блокированы. Теплоотдача пота испарением равна произведению скрытой теплоты испарения (0,585 *бкал/г* воды) на величину потоотделения (в граммах), которая определяется при повторном взвешивании на равноплечных весах при обязательном учете веса выпитой воды и принятой пищи и выделенных мочи и кала.

Однако при профузном потоотделении при высокой температуре внешней среды бо́льшая часть пота не ус-

певает испариться и стекает с кожи или удаляется механически. Количество испаряющейся влаги с поверхности кожи зависит от осушающей способности воздуха. Н. К. Витте (1947) предложил для определения осушающей способности воздуха следующую формулу:

$$P_1 = 0{,}18 \cdot D_f \cdot \left(1 + \frac{v}{1{,}19}\right),$$

в которой P_1 — количество испарившейся жидкости с поверхности тела человека в *г/сек* (при средней поверхности тела в 1,8 $м^2$); D_f — физиологический дефицит насыщения (в *мм*Hg), равный разности между напряжением водяных паров при 36,5°С и абсолютной влажностью воздуха; v — скорость движения воздуха в *м/сек*.

В покое и при обычной температуре воздуха потоотделение характеризуется постоянной величиной (800—900 *г* в сутки). Отдача тепла этим путем по Шахбазяну (1952) составляет 23% общей теплоотдачи. С повышением температуры воздуха и уменьшением теплоотдачи путем излучения и проведения увеличивается потоотделение и теплоотдача путем испарения приобретает большое значение с точки зрения теплового равновесия и состояния комфорта. Так, при температуре воздуха 26,4°С суточная потеря воды через кожу равна 2622 *г*, а через легкие — 169 *г*, в то время как при 9,5°С через кожу испаряется 820 *г*, а через легкие 206 *г*.

При выполнении физической работы роль потоотделения в терморегуляции еще больше возрастает. Так (по Н. К. Витте, 1947), при выполнении физической работы в 9157 *кг/м/час* теплоотдача испарением возрастает по сравнению с состоянием покоя в 5 раз и составляет 85% всей теплоотдачи. В горячих цехах, где имеется сочетание высокой температуры воздуха с физической нагрузкой, выделение пота достигает 9—12 *л* за смену.

Интенсивное (в особенности профузное) потоотделение сопровождается обычно неблагоприятным теплоощущением. Сравнение количества выделенного на поверхность тела пота (p) с максимально возможным количеством его испарения (p_1) позволило Н. К. Витте (1947) установить, что, чем больше потоотделение, тем меньше его эффективность, т. е. тем меньше полезная, испаряющаяся часть влаги. При выполнении тяжелой

физической работы коэффициент эффективности потоотделения $\frac{p_1}{p}$ равен:

при температуре воздуха	22° — от	0,76 до 0,90
„ „ „	32° — от	0,69 до 0,84
„ „ „	45° — от	0,40 до 0,58

Повышение скорости движения воздуха содействует увеличению коэффициента эффективности потоотделения, что является одной из важнейших задач оздоровления условий труда в горячих цехах, так как оно способствует охлаждению кожи и всего тела, уменьшению профузного потоотделения, рефлекторно вызываемого высокой температурой кожи. Стимулирование испарения пота с поверхности тела является важным средством предупреждения состояния перегревания.

В условиях жаркого и сухого климата теплоотдача путем проведения и излучения прекращается. Единственным эффективным путем теплоотдачи становится испарение; повышается «неощущаемое пропотевание» через кожу и легкие и в особенности нарастает потоотделение, которое в жаркую погоду достигает нескольких литров. Во время усиленной мышечной работы при высокой температуре потоотделение может достигать 10 и более литров. Повышение влажности окружающего воздуха затрудняет испарение. Сухость воздуха, напротив, облегчает теплоотдачу и снижает опасность перегревания. Поэтому в пустыне высокую температуру переносят лучше, чем в тропиках. Согласно наблюдениям Леделла, Ватерлоу и Хадсона (Ladell, Waterlow a. Hudson, 1944), в пустыне усиленное потоотделение может привести к классическим симптомам дегидратации. Пострадавшие выглядят изнуренными, беспокойными и резко побледневшими, кожа становится дряблой; глаза западают в глазницах; язык становится сухим; температура тела повышается; мочеотделение резко снижается; содержание электролитов в моче увеличивается, объем внеклеточной жидкости и циркулирующей крови уменьшается. Происходит сгущение крови и повышение ее вязкости, что затрудняет работу сердца; трудоспособность снижается и самочувствие резко ухудшается. Общая биохимическая картина обнаруживает дефицит натрия, резкое повышение содержания мочевины и кон-

центрацию гемоглобина в крови. В норме при потоотделении вода теряется в избытке по сравнению с NaCl, так как пот гипотоничен по отношению к крови. Поэтому усиленное потоотделение может скорее быть причиной водного, чем натриевого, истощения. Однако чрезмерное питье воды при усиленной работе (марше) в жаркую погоду может в результате кумулятивных потерь соли привести к натриевому истощению при синдроме теплового истощения (рис. 6).

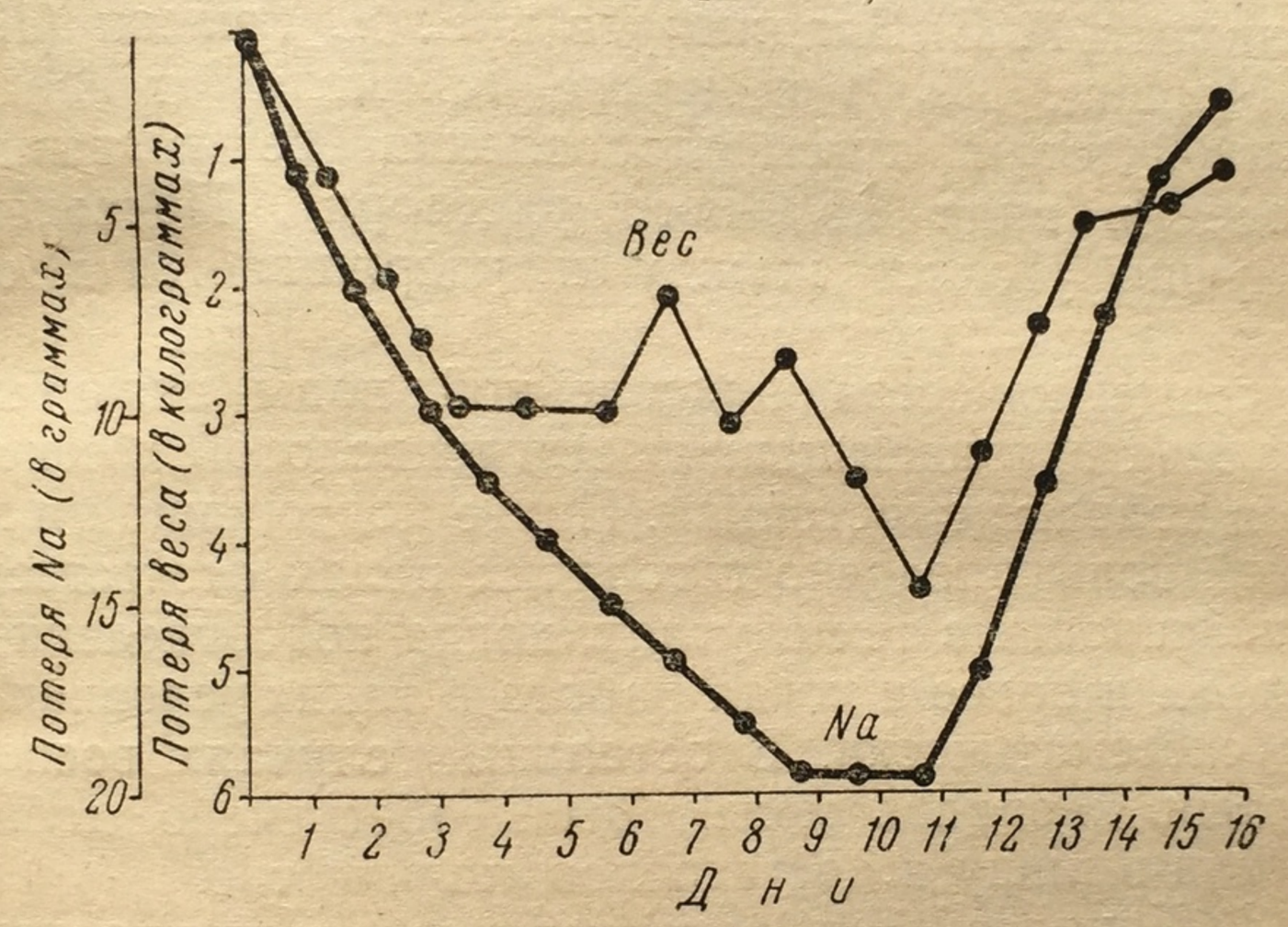

Рис. 6. Соотношение между потерями Na и воды у человека при чрезмерном потоотделении (по Мак-Кенсу, 1936).

Ординаты (вес тела и потеря Na⁺ в килограммах) так составлены, что потеря 1 *кг* веса тела соответствует 3400 *мг* Na⁺, т. е. концентрации Na⁺ во внеклеточной жидкости.

Питьевой режим. Водно-питьевой режим при работе в жаркое время года, в особенности в горячих цехах, в пустыне, полупустыне и в засушливых степях, должен обеспечить теплоотдачу путем испарения с поверхности кожи и легких в достаточных размерах. Существенным является установление определенного питьевого режима в зависимости от климатических условий и характера производимой работы. Этот режим должен предусматривать количество, время, способ приема и состав жидкости для питья.

О. П. Молчанова и др. (1936), М. Е. Маршак (1930), В. Г. Давыдов и др. (1954) и Е. Ф. Розанова (1954) счи-

тают, что при температуре воздуха 39—40° С и низкой влажности рабочие в условиях Средней Азии на открытом воздухе нуждаются в приеме 6—6,5 *л* воды для питья. При более низкой температуре окружающей среды и средней тяжести работы суточная потребность в питьевой воде составляет 2,5—4 *л*.

Простой прием питьевой воды не всегда приводит к восстановлению нормального состояния организма. В целях возмещения потерь Na при работе в условиях жаркого климата Г. Е. Владимиров и Е. Я. Гейман (1952), М. Е. Маршак (1930) и другие рекомендуют введение поваренной соли путем добавления ее к выпиваемой воде (в виде 0,5%-ного раствора). Подсоленная вода лучше утоляет жажду и удерживается в организме.

Вкусовые качества подсоленной воды значительно улучшаются при насыщении ее углекислотой и сохранения ее в холодном состоянии. Питье подсоленной и газированной воды внедрено в горячих цехах отечественной промышленности в тех случаях, когда потоотделение достигает 7 *л* и более и когда работа в таких условиях протекает систематически. В остальных случаях восполнение потерь хлоридов может быть обеспечено добавлением соли в пищу в достаточном количестве.

Н. В. Данилов (1954) констатировал наличие взаимосвязей между процессами водно-солевого обмена и работой пищеварительного аппарата. Прибавление к питьевой воде желудочного сока вызывает снижение диуреза. Прибавление одной соляной кислоты снижает незначительно диурез. Прибавление к питьевой воде таких сокогонных веществ, как овощные отвары, настой чая, особенно зеленого, вызывают значительную секрецию желудочного сока, замедляют скорость эвакуации жидкости из желудка, а также скорость всасывания в тонком кишечнике, и вызывают меньший диурез.

Эти данные могут служить некоторым теоретическим обоснованием для использования различных сокогонных жидкостей, в том числе также и хлебного кваса и клюквенного экстракта в качестве жаждоутоляющих средств, необходимых при рационализации питьевого режима на марше, при физкультурных упражнениях и при работе в условиях перегревания организма.

ГЛАВА VIII

ВНЕШНИЙ БАЛАНС СОЛЕЙ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОЛЕВОГО БАЛАНСА

О балансе солей судят по сравнению количества введенных и выведенных солей за длительный промежуток времени.

Данные измерения баланса получаются обычно только через несколько недель, так как вначале должны проводиться предварительные наблюдения до установления устойчивого равновесия. Лишь после этого проводится определение баланса, во время которого забирается ряд проб. До окончания расчета баланса состояние больного может изменяться по сравнению с исходным состоянием. Поэтому данные определения баланса могут иметь лишь диагностическое или экспериментальное значение, но они не могут быть получены с такой скоростью, чтобы служит основанием для лечебных мероприятий.

При грубых определениях баланса измерение выделений относительно просто. Выделение электролитов измеряется за сутки. Моча собирается под парафином или толуолом. Испражнения взвешиваются отдельно в свежем состоянии и затем в высушенном состоянии каждые сутки или каждую неделю. Таким путем измеряется потеря воды с испражнениями.

Начало собирания испражнений (и этим всего наблюдения) определяется тем, что к началу периода наблюдения дается перорально кармин и собирание начинается только после того, как появляется первая окрашенная порция испражнений.

К концу исследований баланса определяется таким же путем конечный пункт. При соответствующем порядке исследований возможно организовать дело так, чтобы собирание мочи и испражнений, а также прием взвешенных количеств пищи и воды начинались одновременно.

При грубых определениях баланса потери воды путем perspiratio insensibilis принимаются константными и равными 800—1000 *мл* в сутки. Потерями же воды и электролитов с потом пренебрегают (при холодной или умеренной температуре внешней среды).

Основные начальные величины при определении баланса должны быть получены при условии, что испытуемым достигнуто физиологическое или метаболическое состояние равновесия. Константная диета должна приниматься в течение недели до начала периода собирания проб. В этом случае вся пища для опытного периода может быть заранее приготовлена. Каждая составная часть этой константной диеты может быть заранее аналитически исследована и нет необходимости исследовать отдельно каждую порцию.

В настоящее время опубликованы обширные таблицы, в которых указано содержание электролитов, азота, углеводов и воды в различных пищевых продуктах. Эти данные могут быть использованы при грубых определениях баланса для расчета состава пищи. Для точных работ эти таблицы, однако, неприменимы, так как состав пищи при различных условиях приготовления блюд значительно колеблется.

Пищевые порции за день однородно перемешиваются с помощью смесителя и соответствующая часть (25 *г*) высушивается в сушильном шкафу при температуре от 80 до 100° в течение 12 *ч;* при этом она взвешивается до и после высушивания и, таким образом, определяется содержание в пище воды. Считают, что 100 *г* углеводов доставляют 60 *мл* метаболической воды окисления. Общее количество принятой воды состоит из выпитой воды, принятой с пищей воды и метаболической воды.

Для определения содержания электролитов сухой порошок, полученный путем высушивания пищи, распределяется в 10%-ном растворе HNO_3 (из которой предварительно удаляется HCl). Хлориды определяются по титрационному методу Фольгарда или электрометрически. Катионы определяются с помощью пламенного фотометра. Данные анализа пересчитываются на вес влажных пищевых продуктов и на общее количество принятой пищи.

Внешний баланс данного вещества равен его приему за день, за вычетом его выведения. Кумулятивный баланс представляет собой сумму отдельных дневных балансов за весь период исследования баланса.

Внеклеточный баланс обозначает изменения за период наблюдения в содержании воды $K^{\bullet}$, $Na^{\bullet}$ и т. д. во внеклеточном пространстве. Объем внеклеточного про-

странства измеряется с помощью одного из общепринятых методов повторно в течение периода наблюдения баланса или же однократно измеряется абсолютная величина объема внеклеточного пространства и в дальнейшем измеряется только баланс Cl′ для определения изменений объема внеклеточного пространства.

Внутриклеточный баланс представляет собой изменения в содержании воды, $Na^{\cdot}$, $K^{\cdot}$, и т. д. во внутриклеточной жидкости. Фактически он определяется как разность между внешним балансом и внеклеточным балансом данного вещества.

Внутриклеточный баланс представляет собой абстрактное понятие, так как каждая ткань в известной степени ведет себя различно. Так, например, из костей может быть вымыто или в них отложено некоторое количество Na без соответствующих изменений $K^{\cdot}$ или $Ca^{\cdot\cdot}$.

В мышцах же, напротив, изменения $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$ происходят реципрокно. Таким образом, при обнаружении положительного или отрицательного внутриклеточного баланса данного электролита эти данные не должны обязательно отражаться на потере или отложении другого электролита в интересующей нас ткани.

Чаще всего внеклеточный и внутриклеточный баланс вычисляют путем определения внешнего баланса Cl′, исходя из допущения, что прием и отдача Cl′ происходят только во внеклеточной жидкости.

Вследствие недостаточной точности аналитических методов и метода определения объема внутриклеточного жидкостного сектора и вследствие несоответствия предположения об исключительно внеклеточной природе Cl′ принимается как доказательное только изменение внутриклеточного содержания $Na^{\cdot}$, превосходящее 6% общего внеклеточного содержания $Na^{\cdot}$. Несоответствие предположения о хлоре отражается главным образом на точности расчетов внутриклеточного содержания $Na^{\cdot}$, расчеты содержания $K^{\cdot}$ связаны с меньшими ошибками, так как $K^{\cdot}$ преимущественно находится внутри клеток.

Баланс сам по себе дает сведения только об объеме текущих потерь или задержания данного исследуемого вещества. Для клинических же целей необходимо знать абсолютный объем дефицита, для того чтобы определить дозировку и длительность жидкостной терапии.

Только когда больной находится в состоянии равновесия, кумулятивный внешний баланс может дать представление об абсолютном дефиците.

ВНЕШНИЙ БАЛАНС ЭЛЕКТРОЛИТОВ

Баланс натрия. По Уиддовсону и Мак-Кенсу (Widdowson, McCance, 1951), общее содержание $Na^{\cdot}$ в теле человека в среднем равно 5250 *мэкв*/70 *кг*, из них обменного $Na^{\cdot}$ только около 3000 *мэкв* (Форбс и Перли — Forbes a. Perley, 1951). Суточный же внешний баланс натрия колеблется в пределах от 60 до 300 *мэкв*, составляя от 2 до 10% общего содержания обменного натрия в организме.

Большая часть обменного $Na^{\cdot}$ в теле находится во внеклеточной жидкости (около 1750 *мэкв*), незначительное количество (около 210 *мэкв*) $Na^{\cdot}$ находится во внутриклеточной жидкости. В костях, по Эйделмену и сотр. (1954), содержится $Na^{\cdot}$ около 1610 *мэкв*, из них около 50% необменного натрия. В слизистой и коллагенной тканях имеется медленно обменивающийся натрий.

Широкие колебания в содержании обменного натрия у здоровых лиц, установленные Форбс и Перли (1951), говорят о неприменимости одиночных исследований содержания $Na^{\cdot}$ в клинических исследованиях и о желательности повторных исследований у одного и того же лица.

Потребление соли в диете сильно варьирует как у разных народов, так и у одного и того же народа в разные времена. Потребление $Na^{\cdot}$ человеком колеблется в довольно широких пределах: от 50 до 300 *мэкв*. Однако нормальные колебания в приеме соли не являются существенным фактором в регулировании баланса натрия. Существует поразительный контраст между настоятельной потребностью в воде (жаждой) при лишении воды и отсутствием подобного ощущения при произвольном снижении приема соли. Потери $Na^{\cdot}$ с испражнениями невелики и не варьируют сильно при отсутствии поноса. Потери $Na^{\cdot}$ с потом нерегулярны. При сильном потоотделении при физической работе в жаркую погоду потери $Na^{\cdot}$ потом могут быть весьма значительными, но они после некоторого времени смягчаются вследствие снижения концентрации $Na^{\cdot}$ в поте (Дилл — Dill, 1938).

Все бремя компенсации колебаний в приеме натрия и экстраренальных его потерях падает на почки, благодаря реабсорбционной и экскреторной деятельности которых содержание натрия в теле в течение долгих периодов варьирует незначительно. (Подробнее о роли почек в поддержании равновесия натрия в теле сказано далее в гл. X и XII).

Суточный обмен $Na^{\cdot}$ с внешней средой — от 60 до 300 *мэкв* — составляет только от 2 до 10% обменного натрия. Значительно бо́льшие количества натрия (порядка 500 *мэкв* в сутки) секретируются в пищеварительном тракте, но они почти целиком реабсорбируются в кишечнике и поэтому не фигурируют во внешнем балансе натрия. Когда же пищеварительные соки теряются (при оперативных вмешательствах на пищеварительном тракте) или извергаются (при рвоте или поносе), может наступить состояние натриевого истощения гораздо скорее, чем при недостаточном приеме натрия.

Даже этот большой алиментарный обмен натрия во много раз меньше внутреннего обмена натрия между плазмой крови и интерстициальной жидкостью, а также между интерстициальной и внутриклеточной жидкостями. Так, в сутки через капиллярную стенку диффундирует и возвращается обратно в сосудистую систему около 25 *кг* хлористого натрия. В почечных канальцах реабсорбируется в сутки около 1 *кг* хлористого натрия.

Этот внутренний обмен натрия трудно изучать, но его нарушения, например задержка $Na^{\cdot}$ в тканях при гипопротеинемии, могут повлечь за собой весьма тяжелые последствия для организма в результате нарушения баланса между объемом циркулирующей плазмы и объемом межтканевой жидкости.

Баланс калия. По Форбсу и Льюису (Forbes a. Lewis, 1956), аналитически найденное общее содержание калия в теле человека (весом в 70 *кг*) равно 3800 *мэкв*; определение с помощью изотопного разведения дает несколько более низкую величину (около 3300 *мэкв*). Кости содержат относительно меньшее количество калия (около 218 *мэкв*) по сравнению с натрием.

Так как калий является преимущественно внутриклеточным катионом, его распределение в органах тела (табл. 9) зависит от величины их клеточной массы. Так,

около 70% калия находится в мышцах, 10% — в коже и подкожной клетчатке, остальное — в мозге и внутренностях.

Таблица 9

Содержание калия и натрия в различных органах человека
(по Маджу, 1953)

Исследуемый субстрат	Вес (в *кг*)	Содержание калия		Содержание натрия	
		(в *г*)	(в *мэкв*)	(в *г*)	(в *мэкв*)
Все тело	70	97,5	3800	222	5100
Скелетная мускулатура	30	70,0	2730	35	810
Кожа	18	9,2	360	70	1600
Эритроциты	2,4	6,5	252	1,6	36
Кости	12	5,6	218	70	1600
Мозг	1,9	3,8	150	5,8	133
Печень	1,8	3,5	135	3,2	74
Сердце	0,3	0,6	24	0,5	11
Почки	0,3	0,5	18	0,96	22
Плазма	2,6	0,3	12	15,6	363

Суточный прием калия при нормальной диете колеблется от 50 до 150 *мэкв*, составляя лишь 1,5—4,0% общего содержания калия в теле. С испражнениями выводится около 5—10 *мэкв*, т. е. более высокая часть принятого калия, чем для натрия. Фекальный калий не представляет собой неабсорбируемый остаток принятого с пищей калия, а скорее поступающего в толстые кишки в обмен на ион натрия, который подвергается реабсорбции. С потом выделяется лишь небольшое количество калия. Поддержание постоянства концентрации калия в теле человека осуществляется почками, которые отвечают на высокий прием калия повышенной экскрецией, а на низкий прием K — почти полным задержанием калия.

Недостаточный прием калия может вызвать некоторую степень калиевого истощения, так как сбережение калия в условиях его низкого приема не так эффективно, как сбережение натрия при низкой диете.

Сильное ограничение приема калия может вызвать умеренную степень калиевого истощения раньше, чем удержание почками калия предупредит дальнейшие потери его.

Пероральный прием солей калия может привести к преходящему увеличению концентрации калия в крови, однако достижение таким путем токсических концентраций калия в крови невозможно.

Гораздо более опасны внутривенные вливания солей калия, особенно при болезнях почек при пониженной экскреции калия.

Способность печени воспринимать электролиты и ее буферная деятельность зависят от большого объема печеночной ткани и расположения печени в кровотоке. Эта функция имеет большое значение при терапевтическом применении солей калия. При приеме per os солей $K^{\cdot}$ могут быть даны большие дозы, без того чтобы концентрация $K^{\cdot}$ в крови изменилась. Напротив, эти же самые дозы $K^{\cdot}$ при внутривенном и подкожном введении могут значительно повысить уровень $K^{\cdot}$ в плазме крови. Печень в этом смысле функционирует как буфер между портальным и общим кровотоком, так как $K^{\cdot}$ в печени абсорбируется, связывается внутри клеток с гликогеном и белковыми веществами и затем медленно переходит во внеклеточную жидкость со скоростью, соответствующей количеству связанного внутриклеточного $K^{\cdot}$ в других клетках тела (главным образом, в мышечных клетках) и величине выделения $K^{\cdot}$ в моче.

Баланс кальция. 90% общего содержания кальция находится в костях. Он образует здесь комплексные соли с PO_4'' в отношении $Ca^{\cdot\cdot}/PO_4''=2:1$, представляющие собою главным образом кристаллы $CaCO_3 \cdot 2Ca_3(PO_4)_2$.

Концентрация $Ca^{\cdot\cdot}$ в плазме (общий $Ca^{\cdot\cdot}$) держится в норме весьма постоянно в пределах 10 *мг*%, несмотря на то, что этот катион участвует во многих реакциях в организме.

Если выведение $Ca^{\cdot\cdot}$ в желудочно-кишечном тракте с мочой, молоком или в плаценте превышает пероральный прием $Ca^{\cdot\cdot}$, баланс $Ca^{\cdot\cdot}$ во внеклеточной жидкости поддерживается за счет резерва из костей. Кальций костей находится в динамическом равновесии с $Ca^{\cdot\cdot}$ внеклеточной жидкости. $Ca^{\cdot\cdot}$ плазмы состоит из трех фракций: свободных ионов $Ca^{\cdot\cdot}$, связанного с белками $Ca^{\cdot\cdot}$ и небольшого количества диффузибельного неионизированного кальция. Суточная потребность в кальции при обычных условиях составляет от 0,6 до 0,8 *г*. У растущих организмов, а также при беременности требуется

введение больших количеств кальция для покрытия расходов его на костеобразование.

Баланс магния. Общее содержание магния в теле человека (в 70 *кг*) равно, по Бергстрому (Bergstrom, 1959), около 1200 *мэкв*. Приблизительно половина его находится в костях, а остальное — преимущественно во внутриклеточной жидкости. У ребенка содержание $Mg^{\cdot\cdot}$ на 1 *кг* веса тела в два раза меньше, чем у взрослого. Потребность в $Mg^{\cdot\cdot}$ (20—50 *мэкв*/сутки) покрывается адекватной пищей у человека. Никаких случаев недостатка $Mg^{\cdot\cdot}$ в пище человека не описано. В противоположность этому у домашних и лабораторных животных отмечены многочисленные случаи поразительных клинических синдромов дефицита $Mg^{\cdot\cdot}$.

Согласно Уекеру и Велли (Wacker a. Vallee, 1958), $Mg^{\cdot\cdot}$ является активатором многочисленных энзимов и принимает участие в регуляции проведения нервных импульсов. Наличие большого депо $Mg^{\cdot\cdot}$ в костном скелете говорит о том, что равновесие между костями и внутриклеточной жидкостью может стабилизировать содержание $Mg^{\cdot\cdot}$ плазмы крови, но факторы, участвующие в этом равновесии, мало изучены. Известно, что из костей может поступать $Mg^{\cdot\cdot}$ во внеклеточную жидкость при наличии дефицита $Mg^{\cdot\cdot}$ в пище у животных.

Баланс хлора. Так как анализы Cl' относительно просты и точны, сведения о содержании и распределении Cl' в теле достаточно полны. Общее содержание Cl' в теле человека (в 70 *кг*) равно 2500 *мэкв*. Cl' преимущественно содержится во внеклеточной жидкости. Он имеется в существенной концентрации в эритроцитах (54 *мэкв/л*). Часть Cl' связывается коллагеном кожи и сухожилий. После поправки на эритроциты и коллаген остаток общего содержания в теле может быть отнесен к внеклеточной жидкости. Cl' не имеет своего депо, в противоположность другим электролитам.

Распределение Cl' в пищевых продуктах и потребность его для организма идут параллельно с $Na^{\cdot}$. Поэтому их изучают не раздельно, а совместно — в виде соли NaCl.

Баланс фосфора. Фосфор, как и кальций, содержится главным образом в костях. Общее содержание фосфора у взрослых людей составляет 374 *мМ/кг*, а у детей — 183 *мМ/кг*. Как электролит фосфор составляет

лишь небольшую часть анионов плазмы крови (2 *мэкв/л*), являясь преимущественно анионом внутриклеточной жидкости (100 *мэкв/л*). Он служит важным почечным буфером. Жизненно важны функции фосфорных соединений в энергетическом обмене. Скелетный фосфор, по-видимому, легко доступен для внеклеточной жидкости. Суточный прием фосфора, так же как и кальция, составляет только небольшую часть общего содержания его в теле.

Паратиреоидный гормон регулирует концентрацию фосфора в плазме путем изменения отношения почечной канальцевой реабсорбции к почечной клубочковой фильтрации, влияя, таким образом, на усвояемость фосфора костями.

Потребности организма в фосфоре идут параллельно с потребностями в кальции. Тесная связь этих двух электролитов в одном главном пищевом продукте — молоке — приводит к тому, что внимание к одному из них обеспечивает адекватное снабжение обоими электролитами.

Баланс карбонатов. Карбонат является уникальным среди электролитов, так как он — побочный продукт обмена веществ и не имеется никакой надобности в снабжении организма извне этим вездесущим и полезным анионом. Общее содержание карбоната (HCO_3 и CO_3) в теле взрослого равно 75 *мМ/кг*, а у ребенка — 38 *мМ/кг*. Несмотря на то, что угольная кислота свободно диффундирует через все мембраны, отношение между внеклеточным и внутриклеточным бикарбонатом равно 2 : 1. На основании этого Уэлледж и Хестингс (Wallage a. Hastings, 1942) приходят к заключению, что pH внутриклеточной жидкости равен 6,8. Особенно большое значение имеет буферная функция внеклеточного бикарбоната.

Карбонат содержится также в костном скелете. При этом костный карбонат является активным участником общего обмена электролитов.

Содержание карбоната в костном скелете у животных может быть экспериментально изменено путем длительных сильных нарушений соотношения кальция и фосфора в диете.

Приведенные данные о содержании ряда электролитов ($Na^{\cdot}$, $Ca^{\cdot}$, $Mg^{\cdot\cdot}$, $CO_3^{\cdot\cdot}$) в костном скелете, который

можно рассматривать как депо для этих электролитов, говорят о важной роли обмена электролитов между плазмой крови и костным скелетом в поддержании постоянства их концентрации в плазме крови (У. Ньюмен и М. Ньюмен — W. Newman a M. Newman, 1958).

ГЛАВА IX

ВСАСЫВАНИЕ ВОДЫ И СОЛЕЙ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

Внешний водно-солевой баланс организма поддерживается благодаря постоянному введению в организм относительно больших количеств воды и солей, которые подвергаются всасыванию в желудочно-кишечном тракте. В течение суток всасывается не менее 10 *л* жидкостей, в которые входит около 8 *л* пищеварительных соков и 2 *л* выпитой воды. При обильном питье могут всасываться и большие количества воды (у человека — до 15—20 *л* в сутки).

Излагая данные о всасывании воды и солей в желудочно-кишечном тракте, нельзя, однако, забывать о том, что в физиологических условиях вещества, находясь в смеси в кишечном содержимом, несомненно влияют на всасывание друг друга, что особенно наглядно изучено на всасывании глюкозы и воды. Большинство веществ, подвергающихся всасыванию, переходят в кровь и лимфу в виде водных растворов.

Анатомические особенности и процесс всасывания. Наибольших размеров процессы всасывания достигают в пределах тонких кишок. Этому способствует значительная величина поверхности их слизистой оболочки в результате наличия складок, крипт между ними, а также ворсинок. Внутренняя поверхность кишечника равна приблизительно 0,65 $м^2$. Однако при учете поверхности складок и многочисленных ворсинок общая величина поверхности кишечника достигает 4—5 $м^2$.

У человека эпителий слизистой оболочки тонких кишок образован цилиндрическими клетками, под которыми имеется гомогенная основная мембрана. На поверхности, обращенной в полость кишки, находится ку-

тикулярный слой, которому приписывается осуществление процесса всасывания. Кутикула построена из промежуточного вещества и палочек или плазматических отростков и пластинки с канальцами. Кутикула считается образованием подобным ситу, в отверстия которого входят отростки протоплазмы, то заполняющие кутикулярные канальцы, то втягивающиеся внутрь, оставляя канальцы открытыми. Межклеточные промежутки заполнены замыкающими полосками, расположенными непосредственно под кутикулами и в своей совокупности образующими как бы решетку с полигональными просветами, вставленную в межклеточные промежутки так, что над ней оказываются лишь кутикулярные поверхности клеток. Кутикулы в кишечном эпителии имеют большое функциональное значение: в одни периоды они пропускают всасываемые вещества, в другие же периоды препятствуют проникновению веществ из кишечного содержимого. Количество ворсинок в кишечнике очень значительно. Так, у человека на 1 *мм*^{2} поверхности слизистой оболочки тонких кишок приходится от 18 до 40 ворсинок, причем высота каждой из них составляет 0,2—1 *мм*, поверхность каждой ворсинки равна приблизительно 2,2 *мм*^{2}. Каждая ворсинка имеет от одного до трех артериальных сосудов, образующих сеть капиллярных сосудов, проходящих в количестве от 15 до 20 непосредственно под слоем эпителиальных клеток. Артерия, вступающая в ворсинку, достигает ее вершины и, разветвляясь, частично переходит в капиллярную сеть, частично осуществляет прямую артерио-венозную связь с веной, которая также начинается на вершине ворсинки. В подслизистой вены образуют небольшие сети. Каждая ворсинка снабжена центральным млечным синусом — неправильной цилиндрической или булавовидной формы лимфатическим капилляром, слепо начинающимся под эпителием, покрывающим вершину ворсинки. Эти лимфатические капилляры ворсинок являются корнями хилусной системы лимфатических сосудов кишечника. Центральный млечный синус каждой ворсинки у ее основания разделяется на 2—3 капилляра, которые, анастомозируя с такими же капиллярами, происходящими из других ворсинок, образуют сеть лимфатических капилляров слизистой оболочки тонкой кишки. Эта сеть образована не имеющими клапанов каналами изменчивого калибра.

Из сети лимфатических капилляров слизистой оболочки берут начало сосуды, впадающие в глубокий слой подслизистой лимфатической сети, в которой различают отводящие лимфатические сосуды, снабженные клапанами, способствующими оттоку лимфы только в одном направлении.

В ворсинках имеются гладкие мышечные элементы, благодаря чему ворсинки проделывают ритмические сокращения (около 6 раз в минуту) в течение трех часов после кормления. Возбудителем нормальных ритмических сокращений ворсинок являются химические раздражители, действующие со стороны просвета кишки и имеющиеся в составе пищевой кашицы.

Движения ворсинок происходят под влиянием «местного рефлекса», осуществляемого при участии нервных элементов мейснерова сплетения. Возбудителем деятельности ворсинок является также гормон, вырабатываемый кишкой — вилликинин. Движения ворсинок обеспечивают действие своеобразного насосного механизма. При сокращении ворсинки происходит выдавливание содержимого ее лимфатических сосудов в направлении лимфатических сплетений. Тем самым ускоряется абсорбция из полости кишки тех веществ, которые всасываются в лимфатическую систему.

Необходимо, однако, отметить, что движение ворсинок не является основным механизмом, обусловливающим всасывание веществ в кишечнике, так как всасывание происходит и при параличе ворсинок. Тем не менее, движение ворсинок играет роль фактора, ускоряющего всасывание в тонких кишках.

Всасывание воды. Процесс всасывания воды начинается уже в полости желудка, но так как она быстро переходит в кишечник, основное всасывание воды происходит в пределах тонких кишок, где этот процесс происходит с большой скоростью. У человека 1 *л* воды всасывается в течение 22—25 *мин.*

Главная масса всосавшейся воды поступает в систему воротной вены. При поступлении значительных количеств жидкости она задерживается клетками печени.

В. М. Коропов (1932) и Н. Н. Зайко (1935) в лаборатории Е. С. Лондона на ангиостомированных собаках установили, что после приема воды наблюдается значительное увеличение ее содержания в крови воротной

вены. Однако и лимфатические сосуды желудка и кишечника принимают участие во всасывании жидкости из пищеварительного тракта. Так, при введении собакам per os 400—500 *мл* воды или физиологического раствора, в течение 15—30 *мин*, резко повышается количество лимфы, вытекающей из грудного протока. Лимфа, оттекающая из тонкой кишки, всегда содержит большое количество белка. Особенно важно участие лимфатических сосудов во всасывании жира.

По данным Кенигес и Отто (Königes a. Otto, 1937), в кишечных ворсинках происходит постоянное образование лимфы, так как кровяное давление в капиллярах больше, чем коллоидноосмотическое давление крови в них, и больше, чем давление лимфы в корнях лимфатической системы.

Слизистая кишки проницаема для воды в обоих направлениях, что доказано экспериментами Верцара и Мак-Доугела (Verzar a. McDougall, 1936), причем вода проникает через мембраны с большой скоростью.

Основным механизмом всасывания воды, по-видимому, являются процессы осмоса, так как осмотическое давление крови обычно выше осмотического давления хилуса. Более высокое коллоидноосмотическое давление плазмы крови, чем хилуса, облегчает процесс всасывания воды и солей. При этом следует отметить, что в кишечнике непрерывно имеет место тенденция к понижению коллоидноосмотического давления содержимого кишечника, так как коллоиды в результате ферментативных процессов подвергаются расщеплению.

Старлинг (1896, 1909) первый показал, что раствор, находящийся в кишке и содержащий кристаллоиды, всасывается в кровь, даже если растворенные вещества находятся в одинаковых концентрациях в крови и клетке, благодаря более высокому коллоидноосмотическому давлению плазмы. Вода устремляется в кровь, а концентрация солей в кишечнике повышается и они также переходят в кровь. Эти два процесса и обусловливают полное всасывание раствора.

Уэллс (Wells, 1932) также показал, что осмотическое давление коллоидов оказывает влияние на всасывание солевых растворов. Д. Л. Рубинштейн (1939), Д. Л. Рубинштейн и В. В. Львова (1938) и В. В. Львова (1952) установили, что если прибавлением коллоидов (гумми-

арабика или пектина) к рингеровскому раствору сделать этот раствор близким к крови в отношении коллоидно-осмотического давления, то всасывание в кишечнике резко замедляется. При удвоении содержания тех же коллоидов наблюдается вместо всасывания рингеровского раствора увеличение объема введенной в кишечник жидкости.

Спорным вопросом является участие фильтрации в процессе всасывания. В тонких кишках в нормальных физиологических условиях гидростатическое давление редко достигает высокого уровня и его значение для всасывания воды, по-видимому, не так велико. В толстых кишках перистальтические и антиперистальтические движения действительно длительно поддерживают высокое гидростатическое давление, что способствует более интенсивному всасыванию воды в кровь из этого отдела кишечника.

Против самодовлеющей роли гидростатического давления в интенсивности всасывания воды в кишечнике говорят наблюдения Гамбургера (1896) и Конгейма (Cohnheim, 1898), которые показали, что всасывание воды возможно при более низком гидростатическом давлении в кишечнике сравнительно с кровяным давлением в капиллярах.

Однако, как справедливо указывает А. В. Риккль (1939), гидростатическое давление в кишечнике следует рассматривать не просто как физический фактор, а как физиологический стимул, влияющий на проницаемость эпителиальных клеток слизистой оболочки и на состояние мышечной системы и иннервации кишечника.

Размеры процесса всасывания воды зависят от содержания в растворе кристаллоидов. Мак-Доугел и Верцар (McDougall, Werzar, 1935) обнаружили, что из гипо- и изотонических растворов поваренной соли всасывается почти вся вода, при этом вода всасывалась быстрее, чем соль.

Из гипертонических растворов (1,22%) NaCl практически нет всасывания воды, так как около одной трети NaCl исчезает довольно быстро. Соль диффундирует через стенку кишки в кровь, пока не достигается осмотическое равновесие с кровью.

В случае всасывания глюкозы, которое Верцаром обозначается как активный процесс слизистой, наблю-

даются несколько иные отношения: при изотоническом растворе глюкозы (5,4%) весь раствор всасывается в течение 60 *мин,* причем в первые 15 *мин* всасывается не вода, а глюкоза (около 30%), при этом NaCl поступает из крови в кишки, так что осмотическое давление в кишке и крови уравновешивается.

Всасывание гипертонического раствора глюкозы проходит несколько последовательных этапов. В первый период не только не происходит всасывания, но, напротив, вода под влиянием осмотических сил поступает в кишечник, разбавляя в нем раствор. Концентрация последнего уменьшается в то же время, вследствие выхождения из него глюкозы, диффундирующей кровь в направлении собственного диффузионного градиента. Одновременно в раствор глюкозы поступает некоторое количество хлористого натрия. При этом выхождение NaCl совершается гораздо медленнее всасывания глюкозы.

Таким образом, вода, глюкоза и хлористый натрий движутся через кишечную стенку совершенно независимо друг от друга — каждый в направлении своего осмотического или концентрационного градиента со свойственной каждому из них скоростью. Так как всасывание глюкозы происходит значительно быстрее, чем поступление из крови NaCl, то введенный раствор по истечении некоторого времени оказывается гипотоническим и только после этого начинается его поглощение.

Аналогичные результаты дали опыты Н. Н. Зайко (1935) в лаборатории Е. С. Лондона. Всасывание воды определялось в них непосредственно по изменению концентрации коллоидов крови, добываемой из сосудов кишечника с помощью ангиосмотической методики. Эти опыты показали, что в то время как гипотонические растворы непосредственно всасываются в кровь, разбавляя ее коллоиды, гипертонические растворы сперва должны снизить свою концентрацию путем отнятия воды из крови. Только после этого во вторую фазу процесса начинается их всасывание.

При всасывании изотонических растворов движение воды зависит от скорости всасывания растворенных в ней веществ. Если последние всасываются быстро, то раствор становится гипотоническим и вода из кишки также резорбируется. Если же всасывание растворенных веществ происходит медленно, то вода удерживается в

желудочно-кишечном тракте присоединившимися из крови солями, сохраняя осмотическое равновесие между кровью и содержимым кишки.

На степень всасывания воды оказывают влияние различные факторы: углекислый газ, хлористый калий (0,042%), хлористый кальций (0,024%) усиливают всасывание воды в кишечнике.

Раздражение рецепторов кишечника химическими раздражителями отражается на всасывании воды как раздражаемого отдела, так и отдаленного отрезка кишечника. Воздействие на центральную нервную систему эфиром, хлороформом, снотворными средствами, как люминал, уретан и другие, снижает всасывание воды в кишечнике.

То обстоятельство, что слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта проходима для воды в обоих направлениях, говорит о том, что всасывание воды в желудочно-кишечном тракте является преимущественно процессом пассивным, регулируемым величиной и направлением осмотического градиента жидкостей по обе стороны стенки кишки. Вряд ли есть основание рассматривать всасывание воды в желудочно-кишечном тракте как «активный транспорт», как это имеет место для глюкозы, жиров и, возможно, некоторых солей. Однако несомненным является важная роль в процессе всасывания воды нервно-гуморальных влияний, регулирующих проницаемость кишечной стенки и деятельность ворсинок.

Всасывание солей. Количество солей, в норме подвергающихся всасыванию в желудочно-кишечном тракте, относительно весьма велико. Речь идет при этом не только о солях, принимаемых вместе с пищей, но и об электролитах пищеварительных соков, поступающих в больших количествах в желудочно-кишечный тракт и подвергающихся последующему всасыванию. Так, нормальный суточный баланс принимаемых с пищей ионов $Na^{\cdot}$ и $Cl^{/}$ колеблется в пределах 60—300 *мэкв*, а ионов $K^{\cdot}$ — от 50 до 150 *мэкв*.

По Грей (Gray, 1943), обкладочные клетки желудка выделяют раствор, изотоничный крови и содержащий 166 *мэкв/л* — $Cl^{/}$, 159 *мэкв/л* — $H^{\cdot}$ и 7 *мэкв/л* — $K^{\cdot}$.

У человека и высших млекопитающих pH желудочного сока в норме равняется 1,7—2,0. Этот раствор в ос-

новном состоит из изотонического раствора NaCl с добавлением небольшого количества KCl. В сутки в среднем выделяется около 2,5 *л* желудочного сока. Следовательно, всего в желудок поступает в сутки свыше 400 *мэкв* $Cl^{\cdot}$ и $H^{\cdot}$ и около 20 *мэкв* $K^{\cdot}$, подвергающихся дальнейшему всасыванию (рис. 7).

Еще более значительно количество бикарбоната в щелочных пищеварительных соках (поджелудочном соке, желчи, кишечном соке и слюне), общий объем которых равен около 5,7 *л* в сутки. pH поджелудочного сока — 7,3—8,7, pH желчи — 7,4—8,0, pH кишечного сока — 8,3. Содержание бикарбоната натрия в среднем равно 0,2—0,4%.

По приблизительным подсчетам со щелочными соками в желудочно-кишечный тракт поступает около 500 *мэкв* ионов $Na^{\cdot}$ и HCO_3'. Таким образом, количество подвергающихся всасыванию ионов пищеварительных соков во много раз превосходит количество всасываемых ионов пищи. Нарушение всасывания пищеварительных соков приводит к тяжелым расстройствам водно-солевого и щелочно-кислотного равновесия организма.

Если о механизме образования кислот и щелочей в пищеварительных соках многое нам известно, то о механизме их всасывания нам почти ничего не известно. Так, по Девенпорту (Davenport, 1939, 1943, 1946), механизм образования свободной HCl железистыми клетками представляется в следующем виде. Первым этапом процесса является продукция значительных количеств CO_2, которая под влиянием фермента карбоангидразы превращается в H_2CO_3. Это соединение диссоциирует на $H^{\cdot}$ и HCO_3'. $H^{\cdot}$-ионы концентрируются и выделяются с секретом, HCO_3' переходят в кровь в обмен на Cl'-ионы, которые выделяются вместе с ионами водорода.

Девенпорт (1940), установив, что тиоцианат натрия, блокирующий угольную ангидразу, тормозит желудочную секрецию, вызванную гистамином, считал это неопровержимым доказательством участия карбоангидразы в желудочной секреции соляной кислоты. Однако в дальнейшем Девенпорт (1945) показал, что два мощных ингибитора угольной ангидразы — сульфаниламид и тиофен-2-сульфонамид — не могут затормозить желудочной секреции. Девенпорт объясняет это тем, что некатализованная гидратация углекислоты может дать всю

угольную кислоту для их кислоты.

Далее Дей хот кислоты, выр системы, пенной роли дочных клет наше внима ствуют секр точно ясны.

Образов ходит благо эпителия и натрия из тов в мон

Na

Угольн CO_2, имек вах. Киш карбоанг CO_2.

Иссле 1941), пр ренную в активны часть (о желудоч

По п тельном Гебер (С ний, пр кролико вание зико-хи

О телия слот и обрати кишеч ния г ки сыва

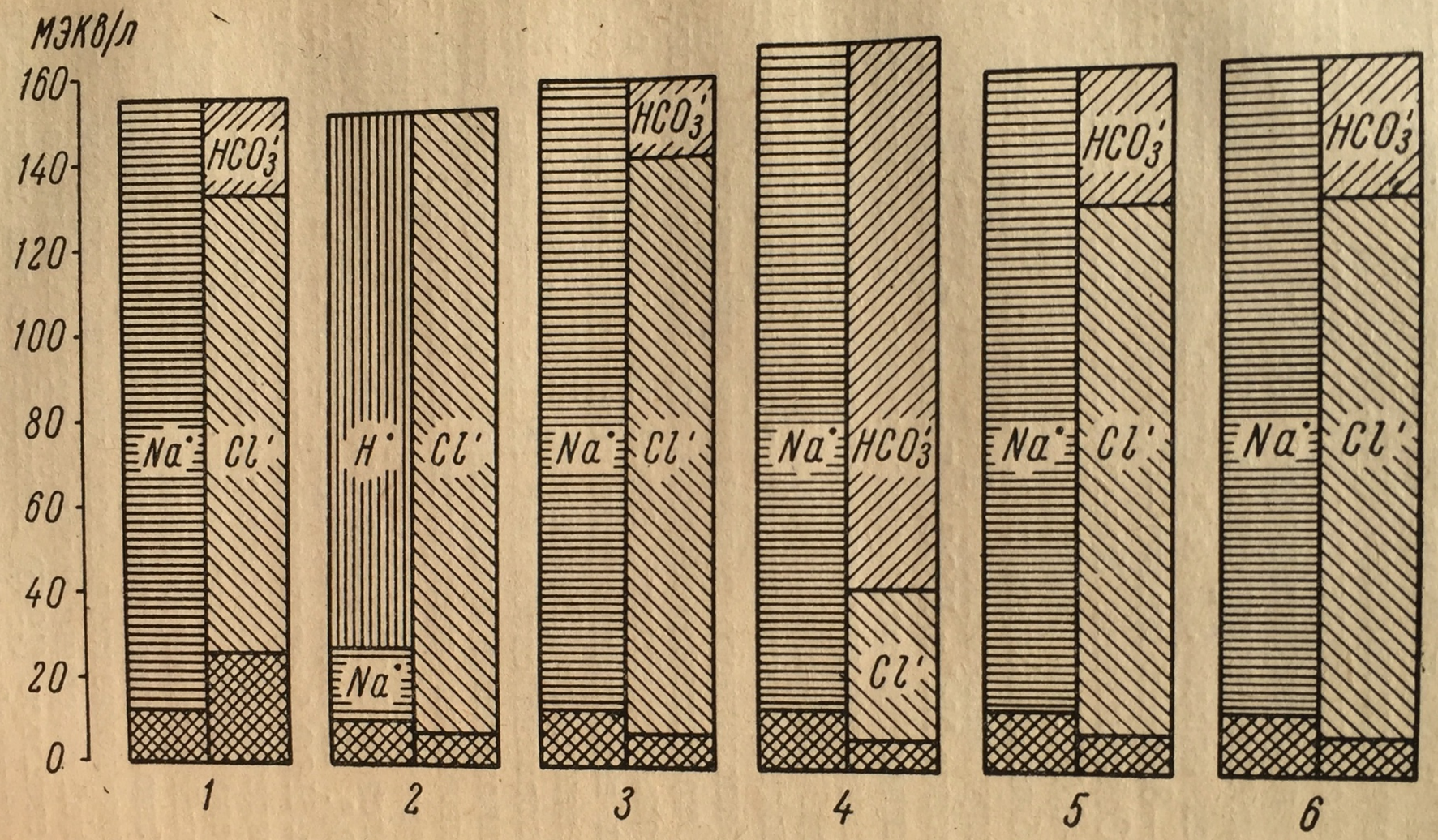

Рис. 7. Содержание основных катионов и анионов в пищеварительных соках (по Гемблу, 1947).

1 — плазма крови; *2* — желудочный сок; *3* — слизь желудка; *4* — поджелудочный сок; *5* — желчь; 6 — кишечный сок.

угольную кислоту, необходимую обкладочным клеткам для их кислотовырабатывающей деятельности.

Далее Девенпорт приходит к выводу, что роль углекислоты, хотя и важная, является второстепенной для системы, вырабатывающей кислоту. Признание второстепенной роли углекислоты и угольной ангидразы в обкладочных клетках должно, по его мнению, сосредоточить наше внимание на первичных реакциях, которые способствуют секреции кислоты и которые все еще недостаточно ясны.

Образование щелочей пищеварительных соков происходит благодаря секреторной деятельности кишечного эпителия и печеночных клеток, образующих бикарбонат натрия из угольной кислоты за счет перевода дифосфатов в монофосфаты, согласно реакции:

$$Na_2HPO_4 + H_2CO_3 = NaH_2PO_4 + NaHCO_3.$$

Угольная кислота образуется за счет гидратации CO_2, имеющейся в организме в достаточных количествах. Кишечный эпителий содержит большие количества карбоангидразы, чрезвычайно ускоряющей гидратацию CO_2.

Исследования Болла и сотрудников (Ball et all., 1941), проведенные на собаках, которым вводился в бедренную вену раствор бикарбоната, содержащего радиоактивный изотоп углерода C^{11}, показали, что бо́льшая часть (около 80%) бикарбонатов, выделяющихся с поджелудочным соком, происходит из плазмы крови.

По поводу механизма всасывания солей в пищеварительном тракте до сих пор идет оживленная дискуссия. Гебер (Höber, 1898, 1899, 1903) на основании исследований, проведенных на изолированной петле тонкой кишки кроликов и собак, высказал предположение, что всасывание кристаллоидов происходит исключительно по физико-химическим законам диффузии.

Однако способность желудочного и кишечного эпителия к активной секреции ионов при образовании кислот и щелочей говорит также о возможности активного обратного транспорта этих ионов из полости желудочно-кишечного тракта в кровь. В пользу этого предположения говорит и сложная анатомическая структура стенки кишок и желудка, осуществляющая процесс всасывания.

Аналогично механизму активного транспорта ионов натрия в клетках тканей организма мы можем предполагать наличие активного транспорта $Na^{\cdot}$ в эпителии кишок и желудка.

Пока что мало известно о подробностях транспортного механизма обоих важнейших физиологических агентов: Cl' и HCO_3'. Было высказано предположение, что HCO_3' переносится, вероятно, пассивно, в силу своего концентрационного градиента. Далее, известно, что Cl' транспортируется через кожу лягушки частично пассивно, а частично активно (Юссинг, 1954). Питтс (Pitts, 1952) выдвинул гипотезу, что через мембрану мышечных клеток происходит реципрокный транспорт Cl' и HCO_3', причем эта обменная реакция служит для регуляции pH жидкостей тела. При угрозе ацидоза внеклеточной жидкости HCO_3' переносится из клеток в интерстициальную жидкость в обмен на Cl', поступающий из интерстициальной жидкости в клетки. При угрозе же алкалоза внеклеточной жидкости имеет место обратный перенос анионов Cl' и HCO_3'.

Однако Питтсу не удалось доказать это предположение убедительными опытами и он в дальнейшем не защищал этого взгляда. При введении нефрэктомированным собакам разведенной HCl Питтс (1953) наблюдал исчезновение Cl' из внеклеточной жидкости, измеренной по инулину, и высказал предположение, что Cl' связывается соединительной тканью.

Согласно Дарроу (1952), Cl' проникает в соединительнотканную жидкость, а инулин — никогда.

Выделение кислот и щелочей из внеклеточной жидкости происходит преимущественно через почки, о чем будет подробнее сказано ниже (гл. XI).

Согласно Дарроу (1946), в толстых кишках происходит значительный переход калия из эпителиальных клеток в просвет кишки в обмен на натрий, подвергающийся всасыванию из кишечного содержимого в стенку кишки. О наличии такой обменной реакции говорит то обстоятельство, что отношение концентрации $Na^{\cdot}/K^{\cdot}$ в соках верхних отделов пищеварительного тракта равно 20 : 1, а в сформированных испражнениях только 1 : 2. Эта обменная реакция ведет, таким образом, к сбережению $Na^{\cdot}$ путем его реабсорбции в толстых кишках. В сфор-

мированных испражнениях потери $K^{\cdot}$ не велики. При язвенном же колите, стеаторрее, после избыточного приема слабительных и даже после повторных клизм отмечаются весьма значительные потери $K^{\cdot}$.

Всасывание солей в пищеварительном тракте происходит сравнительно легко, если их концентрация не особенно велика.

Гебер (1903) показал, что легче всего всасываются NaCl, несколько труднее — NaBr и всего труднее — NaJ. Катионы $K^{\cdot}$, $Na^{\cdot}$, $Li^{\cdot\cdot}$ всасываются одинаково быстро, наиболее медленно всасывается $Mg^{\cdot\cdot}$. Из анионов быстрее всасывается Cl', а затем уже следуют Br', J', NO_3'', SO_4''.

Всасывание эквимолекулярных растворов Cl', $K^{\cdot}$, $Na^{\cdot}$, $Ca^{\cdot\cdot}$ и $NH_4^{\cdot}$ в изолированной петле кишки собаки происходит почти с одинаковой скоростью, раствор $MgCl_2$ всасывается более медленно (Накашима — Nakashima, 1914). По скорости всасывания анионы располагаются в следующем порядке: Cl', PO_4''', SO_4''.

Всасывание хлоридов из растворов поваренной соли начинается уже в желудке. Р. О. Файтельберг (1930) обнаружил на собаках с павловским изолированным желудочком, что с повышением концентрации раствора NaCl, введенного в желудочек, увеличивается процент резорбируемых хлоридов. Из гипотонических растворов NaCl хлориды не только не всасываются, но их содержание возрастает.

Н. М. Климов и А. А. Кудрявцев (1936) также не наблюдали всасывания изотонического раствора поваренной соли в желудке телят. Наблюдениями Оми (Omi, 1909) на собаках с изолированной петлей тонких кишок показали, что всасывание хлоридов из растворов поваренной соли увеличивается с увеличением концентрации вводимых растворов от 0,75 до 0,9%.

Л. П. Панкова (1955), изучая всасывание растворов хлористого натрия в изолированной петле тонкой кишки собаки, пришла к заключению, что гипертонические растворы NaCl всасываются без разведения их до изотонической концентрации и что всасывание NaCl происходит при активном участии клеток кишечного эпителия. Таурохолевокислый и гликохолевокислый натрий уменьшают резорбцию хлоридов в кишечнике (Питерс, 1949).

Хорошо всасываются хлориды из растворов поваренной соли в тонком кишечнике овец (Р. О. Файтельберг, З. М. Воля, З. И. Алексеева, 1957).

По данным Н. К. Овсейчик (1959), хлориды из растворов поваренной соли всасываются в толстых кишках овец довольно интенсивно и в такой же степени, как и в тонких.

К дистиллированной воде, к гипотоническим растворам поваренной соли и глюкозы, вводимым в тонкие и толстые кишки собак, присоединяются хлориды, проникающие в просвет кишечника из крови (Гольдшмидт и Дайтон — Goldschmidt a. Dayton, 1919; Рабинович — Rabinowitch, 1927). В пользу этого говорят наблюдения, что при внутривенном введении концентрированных растворов NaCl хлориды появляются в просвете кишечника.

Г. С. Воля (1953) и Р. О. Файтельберг и сотр. (1957) отметили индивидуальные различия в скорости всасывания хлоридов, а также неодинаковую степень всасывания у одних и тех же животных в разные дни.

Всасывание кальция в кишечнике, согласно Клинке (Klinke, 1928), происходит в результате образования диффузибельного комплексного соединения кальция с жирными и желчными кислотами. По Безнаку (Beznak, 1931), этот комплекс разрушается в печени и кальций переходит в кровь один или с жирными кислотами, жирные кислоты далее синтезируются в нейтральные жиры, а желчные кислоты остаются в печени. Прекращение доступа желчи в кишечный канал резко снижает всасывание даже хорошо растворимых солей кальция. У молодых животных наступала гипокальциемия, а у взрослых — остеопороз. Согласно Эмерсону (Emerson, 1928), у взрослых животных кальций из костей переходит в кровь.

Избыток солей калия, по сравнению с натрием, ухудшает всасывание кальция, что, согласно С. Я. Капланскому (1938), зависит от влияния, которое оказывают эти соли на образование комплексных диализирующих соединений кальция с желчными кислотами.

Обмен и всасывание кальция регулируются гормоном паращитовидных желез (паратгормоном) и витамином D. У рахитичных животных всасывание кальция резко снижено. Прибавление витамина D к диете крыс сопровождается усилением всасывания кальция (Гаррисон и Гар-

рисон — H. E. Harrison a. H. G. Harrison, 1951; Карлсон — Carlson, 1954).

В желудочно-кишечном тракте всасываются органические и неорганические соединения кальция (Фойт — Voit, 1880, 1892; Гебер, 1898).

А. Билибида и Е. Владимирова (1928) установили, что 5—10%-ный раствор кальция хорошо всасывается не только при оральном, но и при ректальном введении.

Оптимальное всасывание кальция происходит при отношении 0,04—0,08 *г* кальция на 1 *г* жира. Для всасывания кальция имеет также значение соотношение между кальцием и фосфором в пище. У детей наилучшее всасывание кальция происходит при отношении Ca/P в диете = 1 : 3, т. е. при таком же соотношении этих веществ, какое существует в женском молоке.

Во время всасывания солей кальция изменяется содержание его в крови. Через 2 *ч* после приема 20 *г* хлористого кальция уровень его повышался с 11,6 до 15,1 *мг*% (Шлоссман — Schlossman, 1925). У человека наибольшее повышение кальция в крови наблюдается при приеме молочнокислого кальция (Роу и Кан — Roe a. Kahn, 1927).

Существенную роль во всасывании кальция играет характер диеты. Щелочная пища тормозит всасывание кальция из кишечника, а кислая — усиливает (Фарквер-сон, Селтер, Тиббитс и Оуб — Farquharson, Salter, Tibbets a. Aub, 1931). Всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте усиливается при высоком содержании белков в диете (Мак-Кенс, Уидоусон и Лемен — McCance, Widdowson a. Lehmann, 1942). Пептоны и аминокислоты улучшают всасывание кальция в кишечнике (Холл и Лемен — Hall a. Lehmann, 1945). Углеводы также стимулируют всасывание кальция (Бергейм — Bergeim, 1926).

Согласно Ласковскому (Laskowski, 1937), фосфаты всасываются преимущественно в верхних отделах тонких кишок.

Витамин D усиливает всасывание фосфатов в кишечнике. При низком содержании кальция в диете витамин D усиливает всасывание фосфатов, а при высоком соотношении в диете Ca/P витамин D не изменяет степени всасывания неорганических соединений фосфора (Карлсон, 1954). Паратгормон усиливает всасывание

фосфата натрия в кишечнике (Ласковский, 1937). Быстрота всасывания фосфора из органических соединений зависит от скорости их расщепления. Из фитина и дифосфоглицериновокислого натрия фосфор всасывается медленно, так как они медленно расщепляются в кишечнике. Из натрия глицерофосфата всасывание фосфора происходит с такой же быстротой, как и из неорганических соединений, так как это соединение быстро расщепляется в кишечнике.

При энтеральном введении $NaHPO_4$ всасывание фосфора происходит наиболее быстро в первые 2 *ч* и заканчивается обычно через 8 *ч*. Однако всасывание фосфора за это время никогда не было полным, в кишечнике оставалось 30—40% фосфатов (Кон и Гринберг — Cohn a. Greenberg, 1938).

ГЛАВА X

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ПОЧКАМИ ГОМЕОСТАЗА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Основным органом, охраняющим постоянство физико-химических условий в организме, являются почки. Роль почек в поддержании гомеостаза жидкостей тела становится особенно рельефной, если указать, что внеклеточные жидкости, составляющие у взрослого человека около 17,5 *л*, подвергаются в почках 10 раз в течение суток клубочковой фильтрации и в большей своей части обратной реабсорбции (Г. Смит — Smith, 1956). В то время как внутриклеточные жидкости кажутся отдаленно связанными с почками, регуляция объема и состава внеклеточных жидкостей является основной функцией почек. Так как главные секторы жидкостей тела — внеклеточный и внутриклеточный — находятся в динамическом равновесии, точная регуляция их состава зависит от величины клубочковой фильтрации и эффективности почечного канальцевого реабсорбционного механизма по извлечению воды и переноса или удаления растворенных веществ (главным образом, натрия и сопровождающих его анионов) из жидкости, протекающей по канальцам. При этом почечные канальцы могут избира-

тельно реабсорбировать 99% фильтрата, обменивая таким образом состав всей внеклеточной жидкости каждые 120—150 *мин*.

Изменения в результате деятельности почек в осмотическом давлении и ионной концентрации внеклеточной жидкости вызывают вторичные изменения и во внутриклеточной среде, которые, в свою очередь, могут отразиться на составе и объеме внеклеточных жидкостей.

Почки обладают огромной функциональной приспособительной способностью. Для обеспечения изоосмоса жидкостей тела осмотическое давление мочи изменяется в широких пределах.

Согласно Гендерсону (Henderson, 1909), понижение точки замерзания мочи колеблется от —0,08 до —3,5° С. Это соответствует осмотическому давлению от 1 до 42 *атм* и максимальной молекулярной концентрации в 1900 *мМ/л*.

По данным Г. Смита (1951), максимальная осмотическая концентрация мочи человека достигает только 1400 *мМ/л*.

Велика также роль почек в поддержании щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела, которое осуществляется путем изменения активной реакции мочи — pH в пределах от 4,70 до 8,70 (Гендерсон и Пальмер — Henderson, Palmer, 1914).

Почки стоят на страже поддержания постоянства ионного состава жидкостей тела. Так, например, почечная экскреция важнейших ионов внеклеточной жидкости — натрия и хлора — может изменяться в весьма широких пределах, в зависимости от величины их поступления в организм.

КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ

Начальным этапом мочеобразования, по общему признанию, является процесс клубочковой ультрафильтрации плазмы крови, протекающей через капилляры клубочка, с образованием в капсуле безбелковой жидкости, идентичной по своему химическому составу с плазмой крови. Изучение анатомического строения клубочка привело еще Боумена (Bowman, 1842) к предположению о том, что эта часть почечного нефрона функционирует только как простой фильтр. Детальное гистоло-

гическое исследование клубочка не обнаружило в нем никакой структуры, которая могла бы внушить мысль о том, что он выполняет секреторную функцию.

Электронномикроскопические исследования Холла (Hall, 1954) показали, что стенка клубочковых капил-

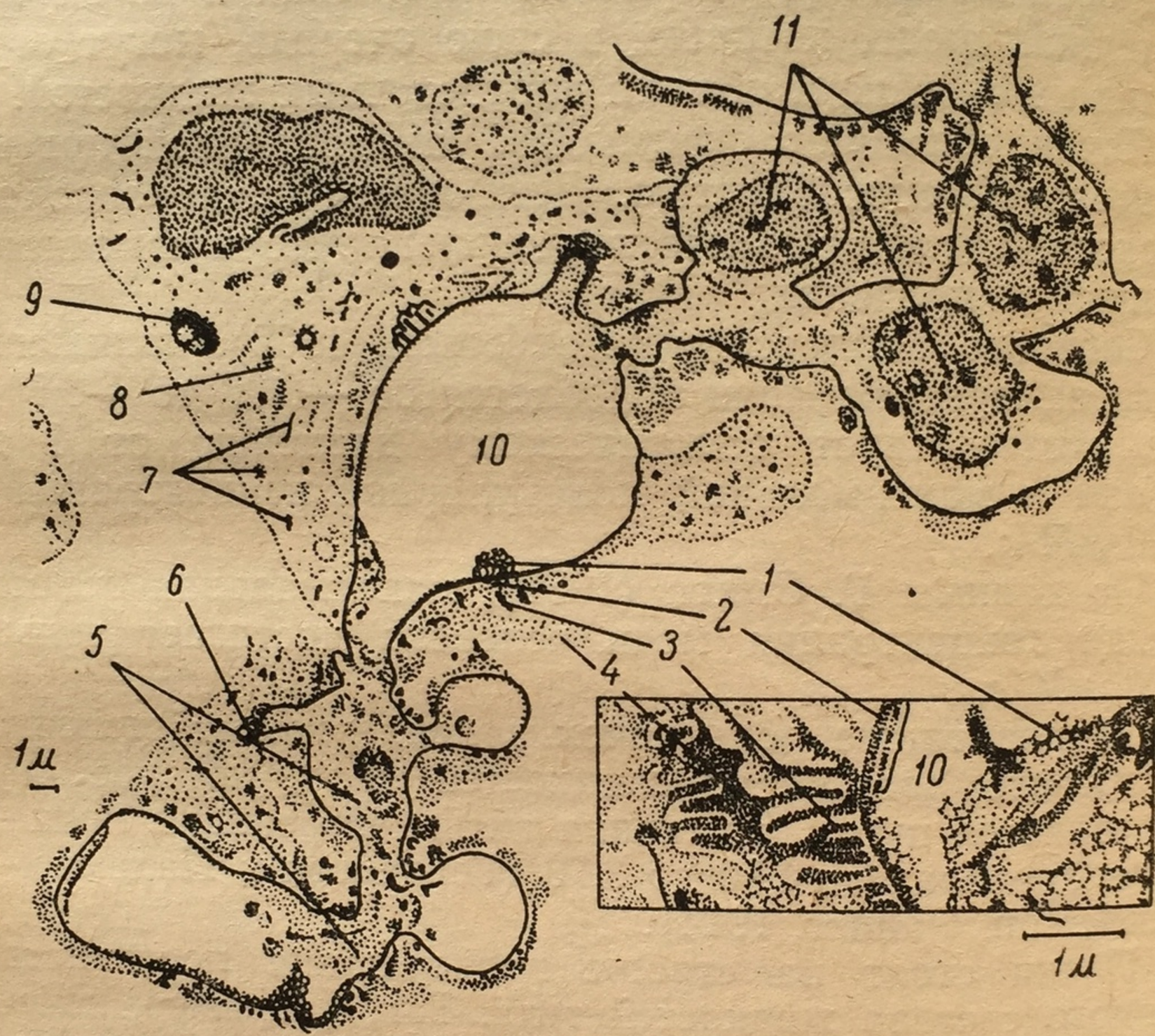

Рис. 8. Гистологическое строение клубочка — по Холлу, 1954 (разрез через капилляры клубочка).

1 — окончатая пластинка; *2* — основная мембрана; *3* — стебельки; *4* — трабекулы; *5* — эндоплазма эндотелиальной клетки с митохондриями; *6* — трабекула; *7* — митохондрии; *8* — подоцит; *9* — тельце Гольджи; *10* — просвет капилляра; *11* — эндотелиальные клетки.

ляров имеет сложное строение, образующее фильтрационный аппарат, и состоит из трех интимно связанных образований (рис. 8):

1. Окончатая пластинка — lamina fenestrats, образующая внутреннюю поверхность просвета толщиной около 300 Å, представляет собой сильно пористую мембрану из эндотелиальной цитоплазмы, имеющую на 1 *см*² около $5 \cdot 10^9$ отверстий диаметром около 900 Å каждое.

2. Основная мембрана — плотная пластинка — Lamina

densa — непрерывный плотный средний листок клубочковой капиллярной стенки толщиной от 600 до 800 Å.

3. Стебельки — pedicels — нежные пальцеобразные отростки покровных клеток (подоцитов) на наружной поверхности плотной пластинки (lamina densa). Каждая покровная клетка имеет сотни отростков, подобных псевдоподиям и называемых перекладинами (трабекулами), которые заканчиваются пальцевидными отростками (стебельками). Смежные поверхности отростков образуют щелеобразные поры диаметром около 100 Å. Отростки покровных клеток составляют молекулярный фильтр достаточно мелкий, чтобы предупредить прохождение через капиллярную стенку белков или других частиц, имеющих больший диаметр.

Плотная пластинка (lamina densa) состоит из гидратированного геля, образуемого свободными и связанными с белками полисахаридами. Фильтрация происходит через гелеподобную субстанцию плотной пластинки только в местах, не покрытых протоплазмой отростков покровных клеток.

Молекулы, растворимые в фазе геля (вода, глюкоза, мочевина, электролиты), проходят через основную мембрану и щелевидные поры, образуемые стебельками, в трабекулярные пространства боуменовской капсулы.

Клубочковая фильтрация может быть и изменена в результате различных процессов, касающихся пористости окончатой пластинки, или молекулярной структуры плотной пластинки, или областей, расположенных между пальцевидными отростками, или же в связи с изменением фактического числа стебельков, или самих покровных клеток, а также в результате некоторых изменений протоплазмы покровных клеток.

КАНАЛЬЦЕВАЯ РЕАБСОРБЦИЯ

Образующийся в клубочках безбелковый ультрафильтрат плазмы при дальнейшем своем прохождении по системе канальцев подвергается глубоким изменениям, благодаря чему он превращается в конечный продукт — пузырную мочу, значительно отличающуюся по своему составу от исходного продукта, — плазмы крови.

Эти изменения клубочкового безбелкового ультрафильтрата плазмы зависят от активной деятельности

клеток канальцев, которая может выразиться: 1) в обратном переносе части веществ из просвета канальца в кровь путем активной канальцевой реабсорбции, а также путем простой обратной диффузии, и 2) в добавлении к ультрафильтрату других веществ путем их переноса из крови в просвет канальца — канальцевой секреции.

Согласно Питтсу (1955), канальцевые реабсорбционные процессы можно разделить на три группы:

1. Активная реабсорбция веществ, для которых в клетках канальцев имеется строго ограниченная способность переноса (транспорта). К этой группе относятся глюкоза, фосфаты, аминокислоты, витамин С и витамин B_{12}.

2. Активная реабсорбция электролитов, ограничение которых определяется достижением предельного концентрационного градиента между содержимым канальцев и плазмой крови.

3. Пассивная канальцевая реабсорбция путем диффузии, для которой не требуется расхода энергии. Этим путем реабсорбируется мочевина, свободно диффундирующая через все мембраны и равномерно распределяющаяся по всему организму. При активной реабсорбции глюкозы и электролитов диффундирует осмотически эквивалентное количество воды, вместе с которой диффундирует также и мочевина.

Размер диффузии мочевины зависит от величины мочеотделения. При малом диурезе реабсорбируется 70% фильтруемой мочевины. При усиленном же диурезе реабсорбция мочевины составляет только 40% фильтруемой мочевины.

Реабсорбция большого количества профильтровавшихся растворенных веществ происходит в проксимальном канальце. Перенос ионов с изоосмотическим количеством воды в этом сегменте протекает в результате процессов, отличающихся от транспорта ионов в дистальном канальце.

Электронномикроскопические исследования Родина (Rhodin, 1955) показали, что в проксимальных канальцах имеется множество плотно уложенных микронитей, начинающихся в клеточной цитоплазме и тянущихся внутрь просвета канальца. Эти микронити образуют так называемую щетковидную кайму. Некоторые гранулы и

вакуоли внутри клеточного вещества, вероятно, представляют продукты секреции. Клетки содержат близко к ядру зону Гольджи, связанную с внутриклеточной деятельностью, и митохондрии, содержащие свыше 90% всех клеточных энзим, являющихся источником внутри-

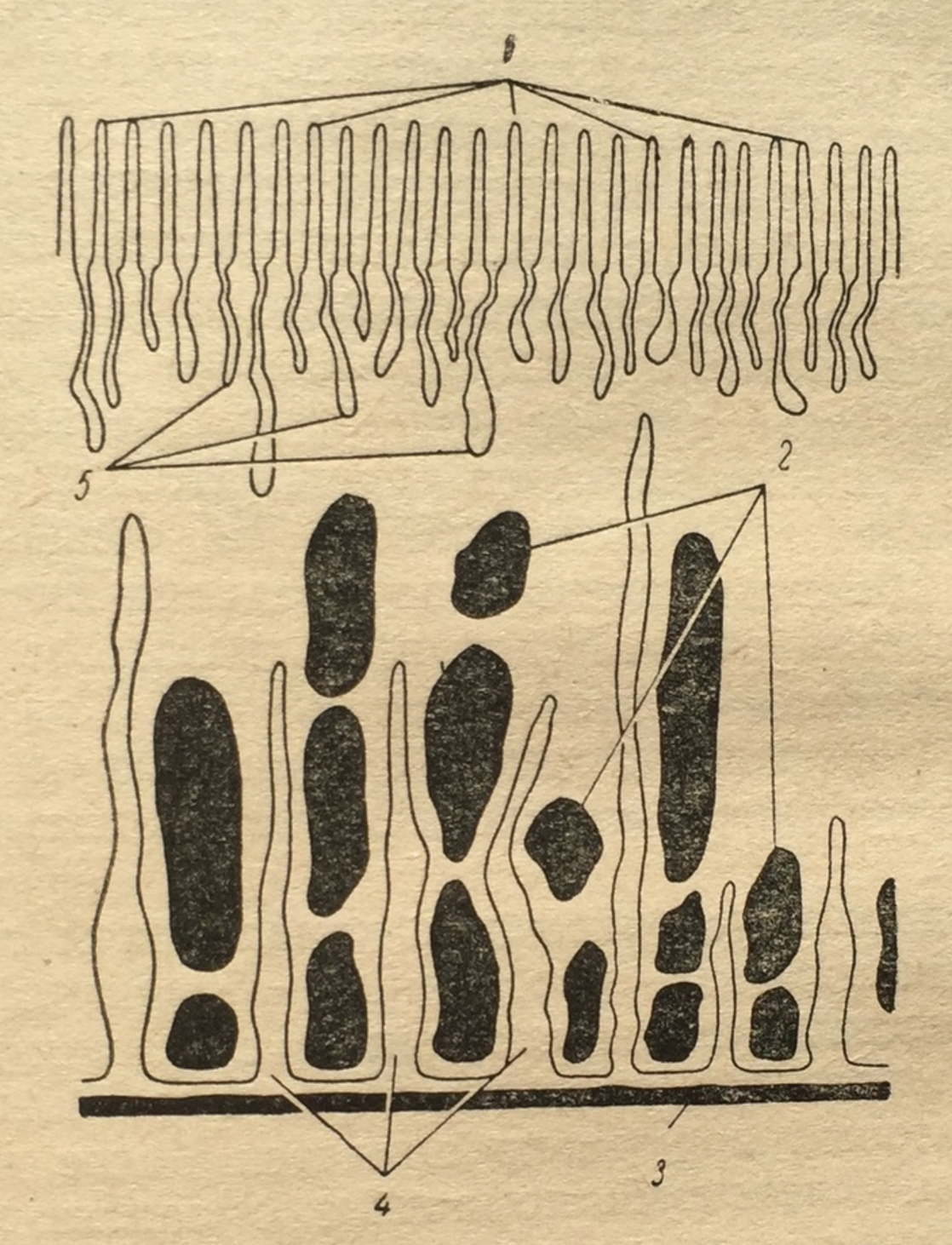

Рис. 9. Каналец. Схема электронно-микроскопического строения клетки проксимального канальца (по де-Варденеру, 1960).

1 — щетковидная кайма; *2* — митохондрии; *3* — основная мембрана; *4* — извилистые выпячивания клеточной мембраны; *5* — короткие впячивания клеточной мембраны.

клеточных энергетических реакций. Большая часть воды, реабсорбируемой в проксимальных канальцах, поступает в клетку через мембрану, покрывающую микроворсинки. Прохождение воды через клетку облегчается зубчатообразными пластинчатыми мембранами на базальной поверхности клеток. Диффузионная поверхность, таким образом, сильно возрастает (рис. 9).

Расположение митохондрий внутри базальных пластинок и изменения их тонкой структуры во время опре-

деленных реабсорбционных процессов указывают на их возможную активную роль в энергетических или транспортных процессах.

Нарушение расположения митохондрий или тонкой структуры клетки и ее отростков может изменить течение канальцевых функциональных процессов.

Дистальный извитой каналец по своей структуре похож на проксимальный извитой каналец. Однако клетки, выстилающие его внутреннюю поверхность, не имеют щетковидной каймы и похожи на клетки, образующие широкую часть восходящего колена петли Генле.

Реабсорбция электролитов, глюкозы и других растворенных веществ, так же как и канальцевая секреция некоторых веществ, является результатом активной деятельности клеток эпителия канальцев, связанной с повышением обмена веществ и потребления кислорода.

Необходимая энергия для этих процессов возникает из метаболической деятельности клеток. Ход обменных процессов, обеспечивающих как канальцевую секрецию, так и реабсорбцию, в настоящее время недостаточно еще исследован.

Необходимым условием для канальцевой секреции и реабсорбции является протекание обратимых реакций между веществом, подвергающимся секреции или реабсорбции (экзогенный компонент), и клеточным компонентом, который нормально является более или менее стабильным. Клеточный компонент обладает некоторой специфичностью, однако он может быть общим и для разных экзогенных компонентов. Если два вещества реабсорбируются или секретируются одновременно общим клеточным механизмом, одно из них вытесняет другое в большей или меньшей степени, в зависимости от сродства данных веществ к общему клеточному компоненту и от концентрации веществ в околоканальцевых капиллярах (при секреции) или в канальцах (при реабсорбции).

Вахштейн (Wachstein, 1956), применив ряд энзиматических цветных реакций к замороженным срезам из свежих, фиксированных в холодном нейтральном формалине почек различных млекопитающих, а также человека, обнаружил в различных частях почечного нефрона (в проксимальных и дистальных извитых канальцах, и в восходящем колене и в тонком сегменте петли Генле)

определенное и регулярное распределение различных форм энзиматических процессов: сукцинодегидрогеназы, ди- и трифосфопиридиннуклеотиддиафоразы (ДНФ и ТНФ), глюкоронидазы, неспецифической щелочной или кислой фосфатазы, нуклеотидазы, глюкоза-6-фосфатазы. Как известно, активные канальцевые процессы — реабсорбция и секреция — происходят именно в этих частях нефрона. Это обстоятельство позволяет предположить, что реабсорбция и секреция являются по своей интимной природе энзиматическими процессами.

Интересно отметить, что некоторые энзиматические реакции были обнаружены также в собирательных канальцах. Это должно обозначать, что и эти канальцевые элементы несут более активную функцию, чем это ранее предполагалось. В добавление автор отмечает, что и клубочки, так же как капилляры внутри почечной паренхимы, обнаруживают энзиматические цветные реакции на некоторые энзимы, в особенности на аденозинтрифосфатазу. Энзиматические реакции исчезают в некротических клетках. В регенерируемых канальцах появляются после многих дней лишь некоторые реакции, начиная с дифосфопиридиннуклеотиддиафоразы.

Барклей и Крэмптон (Barclay a. Grampton, 1956) изучили распределение энзимов в различных зонах почек мышей.

С помощью электронной, фазовоконтрастной и ультрафиолетовой микроскопии получены данные, устанавливающие связь специфических видов ферментативной активности клетки с ее отдельными ультрамикроструктурами: митохондриями, микросомами и др. Тот факт, что ферменты не распределены в клетке случайным образом, а локализованы на резко очерченных структурах, служит основой весьма совершенного механизма регулирования внутриклеточного обмена.

О. Линдберг и Л. Эрнстер (1957) указывают, что митохондрии содержат основной набор ферментов, катализирующих окислительные реакции, активирующих промежуточные продукты этого цикла и осуществляющих сопряжение между окислением, фосфорилированием и образованием АТФ. Структура митохондрий позволяет клетке реализовать максимальную окислительную способность, какую только может обеспечить ее набор ферментов и коферментов. Митохондрии могут быть диф-

ференцированы для выполнения различных метаболических функций. Внешние факторы влияют на функцию митохондрий, регулируя степень использования энергии окисления для образования аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Митохондрии обладают также способностью отвлекать известные количества энергии на определенные процессы, характерные для данной клетки.

Цоллингер (Zollinger, 1950) на основании морфологических данных показал, что митохондрии почек обладают широкой способностью к различным процессам накопления веществ. Введенный внутривенно или внутрибрюшинно яичный альбумин или гемоглобин накопляется в извитых почечных канальцах, где он поглощается митохондриями. Этот процесс легко может быть прослежен с помощью фазовоконтрастного микроскопа. Митохондрии аккумулируют вещество, сильно увеличиваясь в объеме, и осуществляют выделение его из клетки в виде капелек секрета.

Между процессами, происходящими в митохондриях одного и того же типа, существует принцип конкуренции. В основе этой конкуренции лежит относительная активность различных ферментов, регулируемая гормонами, и доступность необходимых субстратов. Полную специализацию, наблюдаемую у секретирующих митохондрий, можно объяснить образованием продукта, накапливающегося внутри этих частиц. Так, в митохондриях почки аккумулятивная деятельность может идти непрерывно и охватывать широкий круг самых разнообразных веществ, пока частицы не будут загружены каким-нибудь веществом, которое неспособно выйти из митохондрии в той форме, в какой оно накапливается, такое вещество заполняет митохондрии и выводится только после их разрушения.

При реабсорбции в почках наблюдается конкуренция между различными сахарами, различными аминокислотами. Шеннон и Фишер (Shannon a. Fisher, 1938) высказали предположение, что в основе этого лежит конкуренция из-за общего переносчика в почечных клетках, специализированных для накопления веществ, подвергающихся реабсорбции.

Данные Тэггерта (Taggart, 1954) указывают на то, что механизм накопления при процессах канальцевой реабсорбции и секреции зависит от окислительного фос-

форилирования, следовательно, процессы канальцевой реабсорбции и секреции непосредственно связаны с деятельностью митохондрий.

РЕАБСОРБЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ

Выделение почками электролитов представляет собой процесс, принципиально отличающийся от выделения азотистых продуктов обмена, так как в первом случае на первый план выступает роль почек не как органа выделения, а как важнейшего регулятора содержания воды и солей в организме и поддержания постоянства химического состава внеклеточной жидкости. Первенствующее значение при этом имеют процессы не выведения электролитов, а их сохранения в организме благодаря механизму канальцевой реабсорбции.

Обмен электролитов в организме тесно связан с водным обменом, так как главным образом концентрация осмотически активных ионов определяет собой осмотическое давление плазмы крови и других жидкостей организма. Постоянство осмотического давления является одной из важнейших физиологических констант организма, на страже которой находятся почки. При этом существенно не только поддержание постоянства суммарной молярной концентрации осмотически активных веществ, но и поддержание определенного соотношения концентрации отдельных ионов. Основное значение принадлежит при этом катионам $Na^{\cdot}$, $K^{\cdot}$ и $Ca^{\cdot\cdot}$ и анионам HPO_4'', HCO_3'.

В отличие от неэлектролитов электролиты не являются независимыми молекулярными соединениями, а парными ионами, индивидуальное выделение которых зависит от ряда условий. Такая пара ионов, как $Na^{\cdot}$ и Cl', существует в плазме или в моче не в форме молекул, а в свободно диссоциированном состоянии. Так как эти два иона являются преобладающими как в моче, так и в плазме крови, и так как хлор переносится с эквивалентным количеством катиона, преимущественно натрия, часто, но неправильно, говорят о NaCl как о физиологическом целом.

Натрий, доминирующий ион плазмы, представляет собой основной запас ее щелочей и одновременно яв-

ляется вместе с ионом Cl′ фактором, определяющим величину ее осмотического давления.

Ионы $Na^{\bullet}$ и Cl′ относятся к числу веществ, концентрация которых в плазме поддерживается на определенном уровне. Однако Cl′ выводится также в соответствии с другими процессами, происходящими в организме. Так, например, в разгаре желудочного пищеварения отмечается уменьшение хлоридов в моче в результате использования ионов Cl′ желудочными железами.

Так как аналитические методы исследования хлора проще, чем натрия, до введения в лабораторную практику пламенного спектрофотометра для химического анализа натрия все суждения о выделении натрия делались по анализам хлора в моче и плазме крови. Однако индивидуальное выделение каждого из этих ионов зависит от ряда особых условий. Необходимость поддержания эквивалентных количеств катионов и анионов в крови и в моче лимитирует независимое введение ионов одного вида. В пределах этих границ возможно замещение одних ионов другими. Взаимозаменяемость особенно ясно выступает между анионами Cl′ и HCO_3'. При приеме хлористого натрия оба иона — Cl′ и $Na^{\bullet}$ — могут выделяться с различной скоростью из-за перераспределения иона Cl′ с другими ионами. Взаимозаменяемость катионов натрия, калия, кальция и магния имеет место в меньшей степени, чем заменяемость анионов, так как в норме концентрации последних трех катионов ничтожно малы по сравнению с концентрацией натрия.

Активная реабсорбция электролитов $Na^{\bullet}$, Cl′, HCO_3' и отчасти $K^{\bullet}$ определяется достижением определенного концентрационного градиента между содержимым канальцем и плазмой крови. В проксимальных канальцах электролиты активно реабсорбируются из изоосмотической канальцевой жидкости. В дистальных же канальцах и в особенности в собирательных канальцах, где происходит концентрирование фильтрата и образование гипертонической мочи, активная реабсорбция электролитов происходит из гипертонического содержимого канальцев и ограничивается по достижении предельной концентрации осмотически активных веществ в конечной моче. Так, в опытах А. Г. Гинецинского и сотрудников (1958) концентрация осмотически активных ве-

ществ в моче у собаки после двухдневного сухоядения достигала 1900 миллиосмолей в 1 *л* при диурезе в 0,05 *л* в 1 *мин*.

В норме реабсорбируются 99% $Na^{\cdot}$ и Cl'. Между их реабсорбцией и реабсорбцией воды существуют тесные взаимоотношения, так как вода следует за реабсорбированными электролитами на основании осмотического градиента.

Многое говорит за то, что в канальцах имеет место только активная реабсорбция ионов натрия, в то время как ионы хлора следуют за ионами натрия в силу сохранения электростатической нейтральности (Смит, 1956).

Рапопорт и Вест (Rapoport a. West, 1952) установили, что различные соли натрия, как-то: тиоцинат, нитрат, бикарбонат, парааминогиппурат, сульфат, фосфат и ферроцианид, вызывают торможение выведения хлора. Авторы объясняют этот эффект взаимодействием ионов, происходящим в проксимальном канальце и, возможно, связанным с электростатическими свойствами канальцевой мембраны. Это взаимодействие ионов в почечных канальцах может быть важным фактором в регуляции содержания электролитов в теле животного.

Согласно Смиту, концентрация Cl' в плазме собаки может быть снижена до 7 *мэкв/л* путем его замеления SO_4'' и до 33 *мэкв/л* путем его замеления NO_3'' без каких-либо заметных физиологических нарушений при условии поддержания водного баланса. Это обстоятельство говорит против представления о том, что Cl' играет специфическую физиологическую роль. Однако канальцевая реабсорбция электролитов происходит в конечном счете так, что Cl' сохраняется в плазме скорее, чем другие анионы.

РЕАБСОРБЦИЯ НАТРИЯ

Одной из наиболее сложных проблем почечной физиологии является вопрос о локализации и регуляции процесса реабсорбции Na: в почечных канальцах.

Как показали экспериментальные данные Ричардса и Уокера (Richards, Walker, 1936), полученные методом микродиссекции, капсулярная жидкость амфибий содержит хлор и натрий в той же концентрации, что и плазма крови. Следовательно, эти ионы подвергаются в

клубочках полной ультрафильтрации; этот процесс подчинен условиям равновесия Доннана, исходящего из наличия белка на одной стороне мембраны.

Одним из самых поразительных проявлений фильтрационно-реабсорбционного механизма деятельности почек является огромное количество фильтруемого $Na^{\bullet}$, которое канальцы призваны реабсорбировать 1200 *г* в сутки (при пересчете на NaCl), хотя средние прием и экскреция NaCl в сутки равны только 5 *г*. Нормальный баланс $Na^{\bullet}$ может быть сохранен даже при приеме менее 0,5 *г* NaCl.

Реабсорбция $Na^{\bullet}$ представляет собой наиболее массивную операцию, выполняемую почками (помимо реабсорбции воды, которая подчинена реабсорбции $Na^{\bullet}$), и является одной из наиболее точно регулируемых почечных операций. Реабсорбция $Na^{\bullet}$ так точно сбалансирована, что мелкие (по отношению к фильтрационному заряду) колебания в экскреции $Na^{\bullet}$ достаточны для поддержания баланса $Na^{\bullet}$. Величина экскреции $Na^{\bullet}$ у собаки и у человека составляет в норме только небольшую часть (менее 1%) фильтрационного заряда. В результате большой величины фильтрационного заряда $Na^{\bullet}$ мелкие изменения экскреции $Na^{\bullet}$ могут быстро привести к значительным изменениям в общем содержании $Na^{\bullet}$ в жидкостях тела. Так как прием NaCl с пищей в норме подвержен большим колебаниям, экскреция $Na^{\bullet}$ также изменчива, отражая эффективность почек в деле сохранения содержания $Na^{\bullet}$ в жидкостях тела.

Одной из основных биологических задач почечных канальцев является сбережение $Na^{\bullet}$, этого доминирующего иона плазмы и всей внеклеточной жидкости, путем его максимальной реабсорбции.

Согласно Уессону, Энслоу и Смиту (Wesson, Anslow a. Smith, 1948), реабсорбция натрия состоит из двух стадий: 1) активной проксимальной реабсорбции T^{p}_{Na}, равной приблизительно $^4/_5$ фильтрационного заряда, и 2) активной дистальной реабсорбции T^{d}_{Na}, равной приблизительно $^1/_5$ фильтрационного заряда.

Общая реабсорбция Na может быть определена в клинике, но относительная величина T^{pa}_{N} и T^{d}_{Na} могут быть определены только косвенно.

На основании исследований с помощью микропункций канальцев лягушки Уокер, Хедсон, Файндлей и Ричардс (Walker, Hudson, Findley a. Richards, 1937) установили, что натрий и хлор реабсорбируются в проксимальных канальцах в равных долях вместе с водой. У амфибий проксимальная реабсорбция Na и воды составляет только от 30 до 50% фильтрационного заряда. В дистальных канальцах у амфибий происходит активная реабсорбция хлора и натрия, благодаря чему создается гипотоническая моча, свободная от хлора.

Экспериментальные данные Уокера, Ботта, Оливера и Мак-Дауэлла (Walker, Bott, Oliver a. McDowell, 1941), полученные на мышах и морских свинках методом микропункции, показывают, что у млекопитающих в проксимальных канальцах реабсорбируется около 80% клубочкового фильтрата. Так как канальцевая моча остается изоосмотичной с плазмой крови, следовательно, в проксимальных канальцах одновременно с водой реабсорбируется 80% фильтрационного заряда натрия. Концентрационный индекс $\left(\frac{U}{P}\right)$ хлора возрастает в проксимальных канальцах до 1,4 в результате того, что хлор (по предположению Уокера и др.) замещает HCO_3', поскольку последний реабсорбируется из канальцевой мочи быстрее, чем Cl'. Конечная реабсорбция натрия и хлора происходит в дистальных канальцах, а возможно, и в собирательных трубках.

Во время осмотического диуреза, вызванного внутривенным введением гипертонического раствора маннита у собаки, количество воды, реабсорбируемой в проксимальных канальцах, существенно уменьшается и большая часть воды клубочкового фильтрата доходит до дистального канальца. Однако количество натрия, реабсорбируемого в проксимальном канальце, соответственно не уменьшается. Так, более 65% воды клубочкового фильтрата может быть выведено с мочой, в то время как фильтруемого натрия выводится только 13—27%. На основании этого делают заключение, что реабсорбция натрия в проксимальном канальце протекает независимо от реабсорбции воды и является активным процессом, и что под влиянием осмотического градиента вода обратно диффундирует через проксимальный каналец и тонкий сегмент для поддержания изоосмотиче-

ских отношений. Канальцевая реабсорбция натрия функционально связана с клубочковой фильтрацией, так как постоянная часть (около $^7/_8$) фильтруемого натрия реабсорбируется в проксимальном канальце.

При чрезмерно большом осмотическом диурезе объем канальцевой жидкости, поступающей к дистальному канальцу, настолько велик, что изменения в составе канальцевой жидкости, происходящие в дистальном канальце, относительно малы и поэтому состав пузырной мочи может быть принят как близкий к составу канальцевой мочи в конце проксимального или тонкого сегмента. При осмотическом диурезе концентрация $Na^{\cdot}$ в моче может быть ниже, чем в плазме, на 60—100 *мэкв/л*, свидетельствуя о том, что проксимальная реабсорбция $Na^{\cdot}$ происходит против существенного концентрационного градиента.

При нормальных условиях проксимальная реабсорбция $Na^{\cdot}$ с осмотически сопровождающей его водой составляет неизменной концентрацию $Na^{\cdot}$ в проксимальной канальцевой жидкости.

В проксимальном канальце реабсорбируются относительно большие количества натрия при небольшом концентрационном градиенте натрия проксимальной канальцевой жидкости и плазмы. Благодаря этому там создаются благоприятные условия для резкого уменьшения клубочкового фильтрата и концентрирования в определенных осмотических границах продуктов распада, подлежавших выведению.

Проксимальная реабсорбция $Na^{\cdot}$ в норме не доводится до конца. Она обусловлена отношением концентраций $Na^{\cdot}$ в моче и плазме $\left(\frac{U}{P}\right)$ или другими факторами так, что только часть $Na^{\cdot}$ (правда, самая большая, около $^7/_8$ фильтруемого $Na^{\cdot}$) реабсорбируется в проксимальных канальцах.

Исследованиями Уокера, Хедсона, Файндлея и Ричардса (1937) с помощью микропункций установлено, что конечная реабсорбция Cl' и $Na^{\cdot}$ у амфибий происходит в дистальном сегменте.

Реабсорбция натрия в дистальных канальцах является активным процессом, так как натрий может быть извлечен из мочи (например, у грудных детей) до такой степени, что моча становится

практически свободной от натрия. Взрослый человек может сохранять свой нормальный баланс натрия без заметного уменьшения клубочковой фильтрации при даче такого незначительного количества поваренной соли, как 0,5 *г* в день, при этом моча может быть полностью лишена всяких следов натрия.

При условиях чрезвычайного сбережения $Na^{\cdot}$ концентрация $Na^{\cdot}$ в моче может быть ниже 3 *мэкв/л* по сравнению со 140 *мэкв/л* в плазме. Это обстоятельство требует, чтобы $Na^{\cdot}$ был почти полностью извлечен из мочи канальцевыми клетками против значительного концентрационного градиента. Это может быть осуществлено только с помощью активного переноса.

В дистальном канальце реабсорбируются относительно небольшие количества натрия при большом концентрационном градиенте натрия в дистальной канальцевой моче и плазме. Поэтому умеренные изменения в концентрации $Na^{\cdot}$ в плазме имеют небольшое влияние на дистальную реабсорбцию Na.

Дистальная реабсорбция ограничена максимальной реабсорбционной способностью дистальных канальцев в условиях полного насыщения, когда заряд, доставляемый к дистальной реабсорбционной системе, равен или несколько больше ее максимальной реабсорбционной способности.

Небольшое количество натрия (около 2% фильтрационного заряда) может перейти из канальцев в кровь в результате обменных процессов с ионами $K^{\cdot}$, $H^{\cdot}$ и NH_3'. Канальцы могут также реабсорбировать $Na^{\cdot}$ в связи с реабсорбцией анионов: HCO_3', HPO_4'', H_2PO_4', SO_4'', молочной и других органических кислот, которые сами по себе являются предметом специфической реабсорбции. Около $^1/_5$ $Na^{\cdot}$ в клубочковом фильтрате спарено с такими специфически реабсорбируемыми анионами. Поскольку они реабсорбируются или экскретируются, они влекут за собой реабсорбцию или экскрецию соответствующего количества $Na^{\cdot}$.

Характер реабсорбции натрия отличается от реабсорбции других электролитов, как PO_4''', SO_4'' и HCO_3'. С увеличением фильтрационного заряда, в результате повышения их концентрации в плазме, величина реабсорбции последних возрастает, пока не будет достигну-

то состояние полного насыщения канальцевых клеток, осуществляющих реабсорбцию, после чего величина реабсорбции этих электролитов, достигнув максимума, остается постоянной, а их избыток выводится с мочой.

Реабсорбция же натрия, по данным Селькорта и Поста (Selkurt a. Post, 1950), уже при его нормальной концентрации достигает постоянной максимальной величины, зависящей от гормональных влияний коры надпочечника, регулирующих канальцевый перенос натрия.

При быстром введении в кровь больших количеств натрия движущая сила его переноса не изменяется тотчас же и реабсорбция продолжается на том же уровне, благодаря чему избыток натрия быстро выделяется мочой. Обнаруженное дальнейшее постепенное увеличение реабсорбции натрия при продолжающемся повышении фильтрационного заряда зависит не столько от того, что канальцевые клетки повышают степень реабсорбции натрия, сколько от увеличения клубочковой фильтрации, которое сопровождает нагрузку натрием. После небольшого возрастания дальнейшее повышение реабсорбции натрия круто обрывается. При пересчете же величины реабсорбции на 100 *мл* клубочкового фильтрата, несмотря на повышение концентрации натрия в плазме, количество реабсорбированного натрия остается постоянным или даже несколько уменьшается. Предел реабсорбции натрия у некоторых животных достигается обрывисто, у других же — он более ступенчатый. Различия кривой изменений реабсорбции натрия зависят от изменений клубочковой фильтрации, наступающих в результате нагрузки натрием.

Описанный характер изменений реабсорбции натрия при увеличении фильтрационного заряда натрия обеспечивает быстрое восстановление и поддержание концентрации натрия в тканевой жидкости и плазме крови при всякой угрозе ее нарушения.

Ю. В. Наточин, В. В. Хлебович и Т. В. Крестинская (1961) установили, что в органах, осуществляющих активный перенос натрия у представителей самых различных групп беспозвоночных животных (в нефридиях кольчатых червей и ракообразных, жаберных лепестках моллюсков, крабов и др.), имеется дегидраза янтарной кислоты (сукциндегидраза) в значительной концентра-

ции. В органах гомологичных, но лишенных осморегуляторной функции, фермент не выявляется.

В дальнейших исследованиях Ю. В. Наточин и Т. В. Крестинская показали, что реабсорбирующие натрий сегменты нефрона позвоночных характеризуются высокой активностью процессов дегидрирования, осуществляемых янтарной кислотой. Так, у взрослых крыс отмечена высокая активность сукциндегидразы в проксимальных извитых канальцах и в особенности в восходящих отделах петель Генле и в дистальных извитых канальцах, тогда как в эпителии тонких отделов петель энзим не обнаруживается. Точно так же в собирательных трубках почечного сосочка фермент обнаруживается только в отдельных клетках.

Такое распределение сукциндегидразы совпадает с тем, что известно о реабсорбции натрия в отдельных сегментах нефрона. Количество натрия, реабсорбируемого в почках, коррелирует с активностью в них сукциндегидразы.

На этом основании авторы пришли к заключению, что наличие дегидразы янтарной кислоты является обязательным условием осуществления процесса активного переноса натрия. Авторы предлагают использовать метод гистохимического анализа сукциндегидразы для выявления тех структур, которые связаны с активным транспортом натрия.

Исследование особенностей сукциндегидразной активности различных отделов почечных канальцев по мере их формирования в первые дни после рождения у крысят было использовано авторами для выяснения, как происходит созревание реабсорбирующих натрий сегментов нефрона млекопитающих в период постнатального онтогенеза.

Исследование сукциндегидразы в почках различных классов позволило авторам отчетливо выделить отделы нефрона, реабсорбирующие натрий у рыб, амфибий, рептилий и птиц. Гистохимический анализ активности сукциндегидразы в исследованиях Ю. В. Наточина и Т. В. Крестинской в наглядной и простой форме дает возможность обнаружить структуры, выполняющие функцию активной реабсорбции натрия, установление которых потребовало сложных методов микропункции нефронов у амфибий и млекопитающих.

В настоящее время авторам еще не ясно, какую роль играет процесс дегидрирования янтарной кислоты: является ли он только одним из источников энергии для активного переноса натрия или принимает более интимное участие в самом переносе натрия.

Интересно отметить, что гормоны коры надпочечников обладают стимулирующим влиянием на эту ферментативную систему. Ю. В. Наточин, Т. В. Крестинская и А. А. Бронштейн (1960) показали, что минералкортикоиды специфически активируют сукциндегидразу в дистальном сегменте нефрона млекопитающих, в котором происходит факультативная реабсорбция натрия.

РЕАБСОРБЦИЯ ВОДЫ И МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ МОЧИ

Поддержание постоянства объема (изоволемии) жидкостей тела в значительной степени обеспечивается почками, обладающими огромной функциональной адаптационной способностью. Объем мочеотделения в зависимости от потребностей организма может у человека изменяться в 100 раз: от максимального диуреза в 20 *мл* в 1 *мин* — при максимальной водной нагрузке (состояние гидратации) — до минимального диуреза в 0,2 *мл* в 1 *мин* — при резком ограничении поступления жидкости в организм (состояние дегидратации).

Величина фильтрации у человека равняется 120 *мл* в 1 *мин*, а максимальный диурез как при водной нагрузке, так и при наиболее выраженных степенях несахарного мочеизнурения не превышает 20 *мл* в 1 *мин*. Следовательно, нормальная почка человека реабсорбирует до $^5/_6$ клубочкового фильтрата (около 100 *мл* в 1 *мин*) при всяких обстоятельствах («обязательная реабсорбция»).

Первой ступенью в образовании мочи в канальцах является реабсорбция сахара и большей части электролитов, которая сопровождается обязательной реабсорбцией большей части воды клубочкового фильтрата. Оставшаяся при этом жидкость в канальцах представляет изотонический (в сравнении с плазмой крови) раствор.

У низших позвоночных этой первой ступенью ограничена реабсорбция воды, у млекопитающих при макси-

мальном диурезе, вызванном водной нагрузкой, или при несахарном диабете имеется также только описанная выше обязательная реабсорбция.

Второй ступенью является так называемая факультативная, или регулируемая, реабсорбция воды в дистальном сегменте канальца под влиянием антидиуретического гормона. Только эта реабсорбция, приводящая к образованию гипертонической мочи, является характерной особенностью млекопитающих. Оставшаяся после обязательной реабсорбции часть клубочкового фильтрата около 20 *мл* в 1 *мин* подвергается дальнейшему концентрированию в 25—40 раз при факультативной реабсорбции и только 1,0 *мл* воды из 120 *мл* клубочкового фильтрата окончательно выводится в минуту через мочевые пути.

В зависимости от состояния водного баланса диурез может колебаться от минимального объема, необходимого для выведения с мочой продуктов обмена, до объема, составляющего $^1/_6$ от величины фильтрации. Разность между этими объемами и составляет факультативную регулируемую реабсорбцию воды.

Согласно упомянутым выше исследованиям Уокера, Хедсона, Файндлея и Ричардса (1937) и Уокера, Ботта, Оливера и Мак-Доуэла (1941), в проксимальных канальцах реабсорбируется большая часть (от 30 до 50% — у амфибий и 80% или более — у млекопитающих) фильтруемого $Na^{\bullet}$. Тем не менее, канальцевая жидкость, поступающая в дистальный каналец, остается изоосмотической по отношению к плазме крови. Следовательно, в проксимальных канальцах вода реабсорбируется пассивно по законам осмоса вслед за активной реабсорбцией $Na^{\bullet}$ и других осмотически активных растворенных веществ.

При осмотическом диурезе, вызванном внутривенным введением маннитола, сахарозы, мочевины, повышение экскреции растворенных веществ и воды происходит обычно в такой пропорции, что моча становится изоосмотичной или слегка гипотоничной по отношению к плазме крови. Отсюда был сделан вывод, что проксимальный сегмент проницаем для воды, что проксимальная реабсорбция воды происходит пассивно и что при осмотическом диурезе некоторое количество нереабсорбируемых растворенных веществ в проксимальной ка-

нальцевой жидкости ограничивает абсорбцию воды только путем своего осмотического действия (Смит, 1956).

Наличие в клубочковом фильтрате веществ, лишь частично подвергающихся реабсорбции или не подвергающихся вовсе реабсорбции, ограничивает размер реабсорбции воды соответственно осмотическому сопротивлению, которое эти вещества представляют для реабсорбционной способности клеток. Повышение концентрации в крови непороговых веществ путем их внутривенного введения или приема внутрь приводит к резкому увеличению диуреза. Эти вещества действуют, следовательно, как диуретики.

Пороговые вещества могут также действовать как диуретики, когда их концентрация в плазме превышает пороговую концентрацию и они не могут быть больше реабсорбированными. Так, например, гликозурия при сахарном диабете и при отравлении флоридзином, а также и пищевая гликозурия обязательно сопровождаются резким повышением диуреза.

Уменьшение проксимальной реабсорбции растворенного в моче вещества (например, глюкозы у флоридзинированного животного) имеет своим следствием уменьшение пассивной проксимальной осмотической реабсорбции воды, благодаря чему увеличивается «фильтрационный заряд» воды, доставляемый в дистальную систему, до такой степени, что он превышает ее реабсорбционную способность, в результате чего резко повышается величина мочеотделения, демонстрируя определенный диуретический эффект.

Таков же механизм образования так называемого «осмотического диуреза», который возникает при введении гипертонического раствора хлористого натрия, сернокислого натрия или таких веществ, как мочевина, сахароза, маннитол и другие. Термин «осмотический диурез» не вполне точен, так как не осмотическое давление конечной мочи является решающим фактором в образовании диуреза. Осмотическое сопротивление поступивших в кровь указанных веществ, противопоставленное пассивной реабсорбции воды в проксимальном канальце, может на время задержать эту реабсорбцию воды и вызвать таким путем повышение диуреза. Всякий агент, блокирующий проксимальную реабсорбцию натрия, может прямо — путем повышения дистального

«заряда» воды — или косвенно — путем повышения концентрации осмотически активных веществ в крови — вызвать диуретический эффект — повышение мочеотделения.

Такие соли, как хлористый аммоний, тиосульфат аммония, хлористый кальций, в конечном счете действуют так же, как осмотические диуретики.

Дистальная секреция аммиака, выделяющегося почками в виде аммонийных солей при состоянии ацидоза, приводит также к повышению выделения воды почками и, следовательно, оказывает также диуретический эффект.

В дистальных канальцах происходит конечная реабсорбция $Na^{\bullet}$ и Cl', а также дальнейшая реабсорбция воды. По Смиту (1956), и дистальная реабсорбция $Na^{\bullet}$ является активным процессом, сопровождающимся пассивной изоосмотической реабсорбцией воды.

При дальнейшем прохождении канальцевого содержимого по мочевым путям происходит концентрирование или разведение мочи. Механизм образования почками концентрированной или разведенной мочи кардинальным образом пересмотрен в последние годы совместными усилиями группы швейцарских ученых во главе с Вирцом (Wirz, 1951) и группы советских ученых во главе с А. Г. Гинецинским (1958) (см. гл. XII).

Вирц, Харгитей и Кун (Wirz, Hargitay a. Kuhn, 1951) выдвинули гипотезу, широко принятую в настоящее время и подтвержденную многими исследователями (Берлинер и сотр. — Berliner et al., 1957, 1958, 1960), что моча делается гипертонической в собирательных трубках в результате пассивной диффузии воды в окружающую их гипертоническую интерстициальную жидкость.

Осмотическое давление в медуллярном интерстиции почки нарастает от кортикомедуллярной границы до верхушки папилл (рис. 10).

Как показали экспериментальные исследования Харгитея, Куна и Вирца (1951), Харгитея и Куна (1951) и Вирца (1953, 1956, 1960), в области петель Генле и вблизи сосочка господствует повышенное осмотическое давление, при этом анатомическая структура данного участка почки не играет роли, а имеет значение только расстояние участка от папиллы.

Интересно отметить, что в процессе филогенеза папиллы впервые появляются у птиц и млекопитающих, способных к продуцированию гипертонической мочи, и что у разных видов млекопитающих отмечается определенное соотношение между длиной сосочка и способностью к концентрированию мочи.

Проведенные авторами опыты с пункцией отдельных сегментов нефрона установили наличие повышенно-

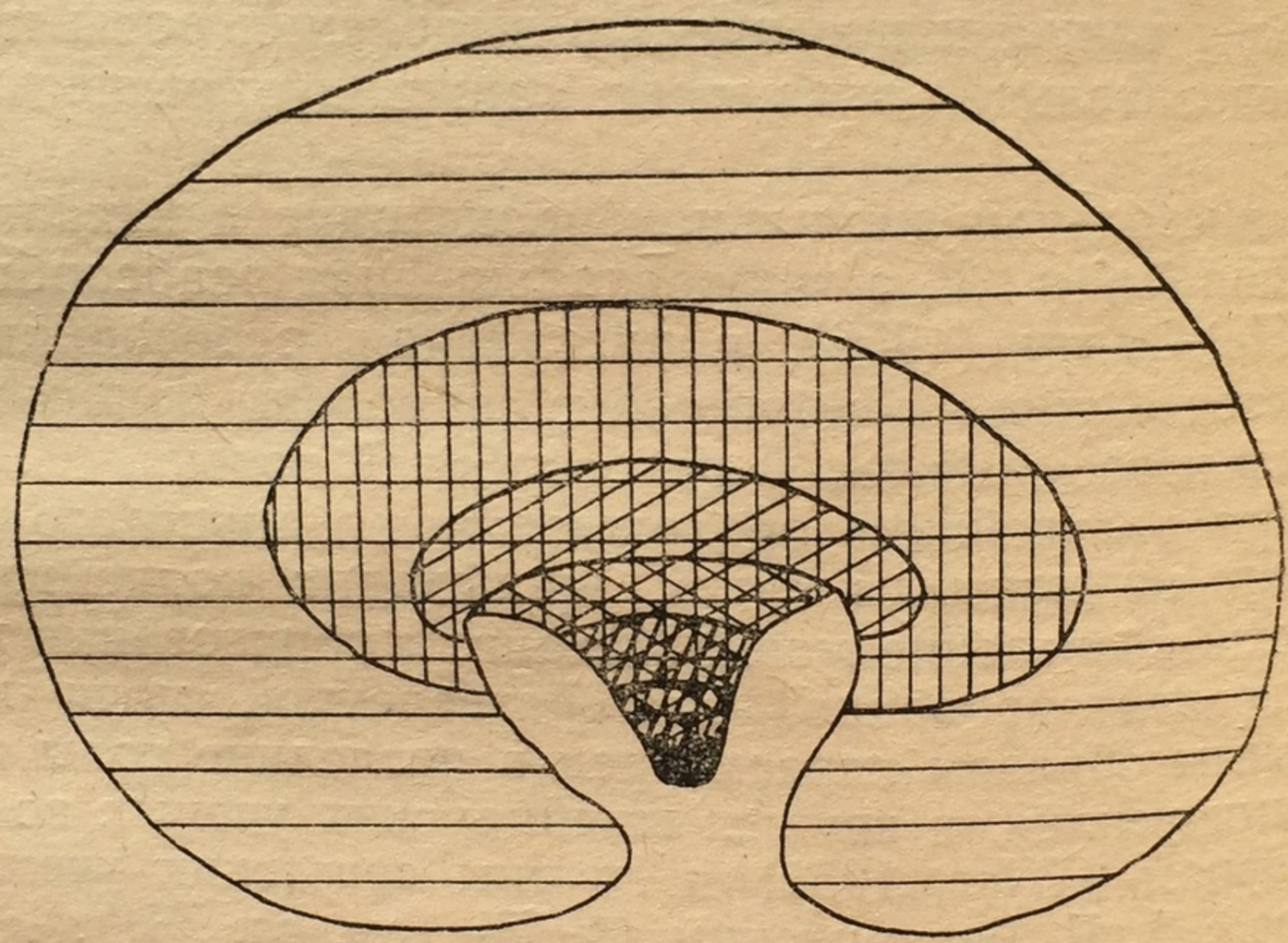

Рис. 10. Области с приблизительно одинаковым осмотическим давлением в почке дегидратированной мыши, охватывающие круги, параллельные кортико-медуллярной границе, и медуллярные зоны (по Вирцу, Харчитею и Куну, 1951).

го осмотического давления в просвете петли Генле (рис. 11).

Были накоплены доказательства, что это нарастание осмотической концентрации создается петлями Генле, работающими как система капиллярных противоточных (каунтеркуррентных) обменных умножителей.

Система противоточных умножителей имеет разнообразное применение в технике и природе. Она состоит из двух потоков противоточного направления, уложенных рядом так, что происходит обмен (концентрации или энергии) между двумя тесно лежащими канальцами через их общую полупроницаемую мембрану.

Близко у места изгиба создается более высокая осмотическая концентрация.

В почке, согласно преобладающим взглядам, роль капиллярных противоточных обменных умножителей играют петли Генле почечных нефронов, а также медуллярные кровеносные капиллярные прямые сосуды (vasae rectae).

Как известно, Петер (Peter, 1909) установил определенную связь между длиной петли Генле у различных видов животных и способностью почек выделять концентрированную мочу.

У человека петли Генле канальцев, берущих начало от корковых клубочков, проходят только относительно небольшое расстояние в медуллярной части почки, тонкий сегмент этих нефронов очень короткий. В противоположность этому петли Генле околомедуллярных (юкстамедуллярных) клубочков опускаются глубоко в мозговую часть почки, часто до папиллы, образуют крутой поворот и возвращаются обратно к своему же клубочку в виде восходящего колена. Тонкий сегмент этих нефронов очень длинный и проходит по всей толще медуллярной части (рис. 12).

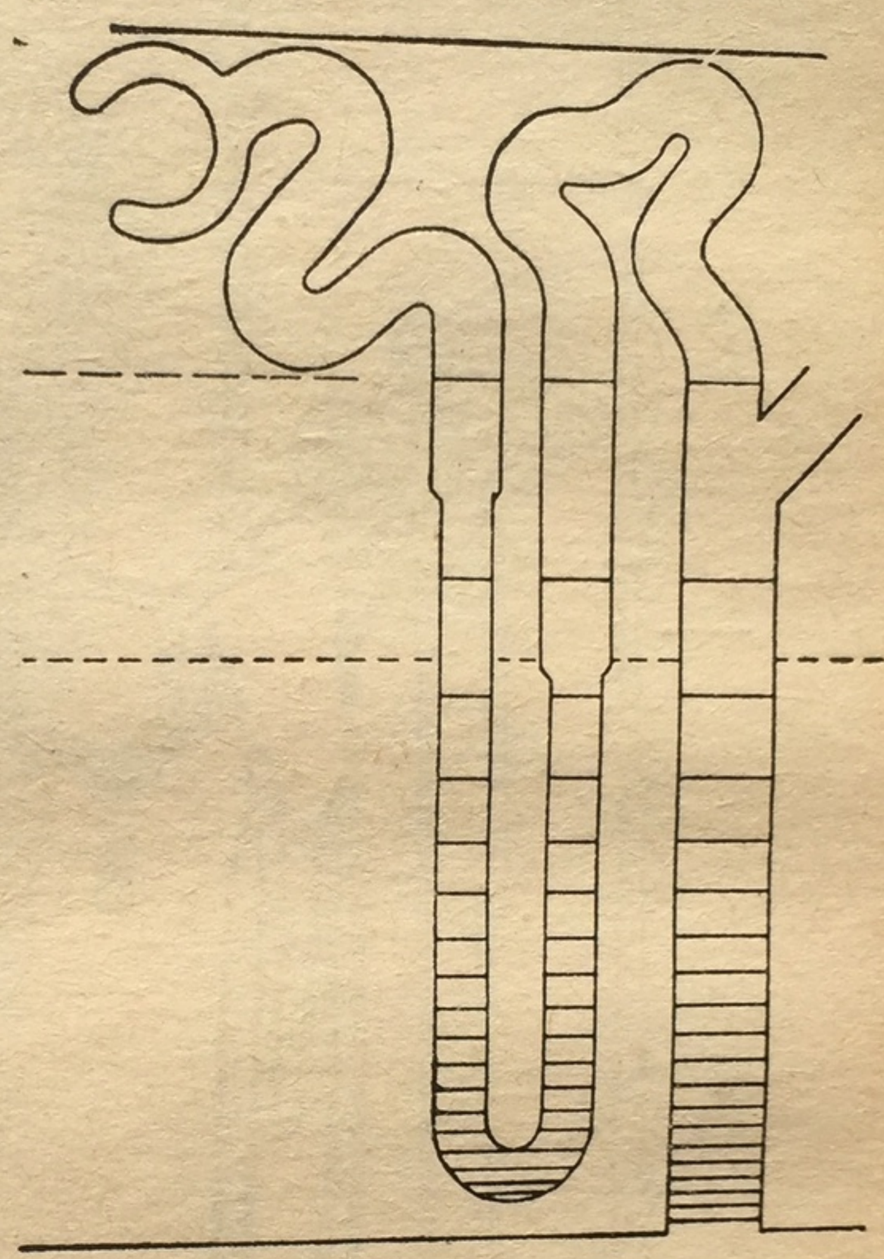

Рис. 11. Нарастание осмотического давления в одиночном нефроне и собирательной трубке (по Вирцу, Харчитею и Куну, 1951).

Эфферентные артериолы юкстамедуллярных клубочков по выходе из клубочка не распадаются на капиллярную околоканальцевую сеть, а опускаются в виде отдельных сосудов в медуллярную часть почки, где каждый из них распадается на группу прямых параллельных сосудов (vasae rectae), которые идут прямо от клубочка по направлению к медуллярной папилле и, образуя пет-

лю, возвращаются обратно в корковую часть почки, заканчиваясь в дуговых или интерлобулярных венах. Пря-

Рис. 12. Схематическое изображение корковых и юкстамедуллярных нефронов (по Смиту, 1951).

I — корковое вещество почки; *II* — мозговое вещество почки; *1* — тонкий сегмент юкстамедуллярного нефрона; *2* — собирательная трубка; *3* — тонкий сегмент коркового нефрона; *4* и *5* — клубочки; *6* — проксимальный каналец; *7* — дистальный каналец; *8* — юкстамедуллярный нефрон; *9* — корковый нефрон.

мые сосуды, сгруппированные в компактные пучки, лежат вокруг тонкого колена петли Генле (рис. 13).

Проксимальный извитой каналец не участвует в процессах концентрирования и разведения мочи. Как показали исследования Уокера, Ботта, Оливера и Мак-

Дауэла (1941), концентрация растворенных веществ в конце проксимального канальца остается изоосмотичной

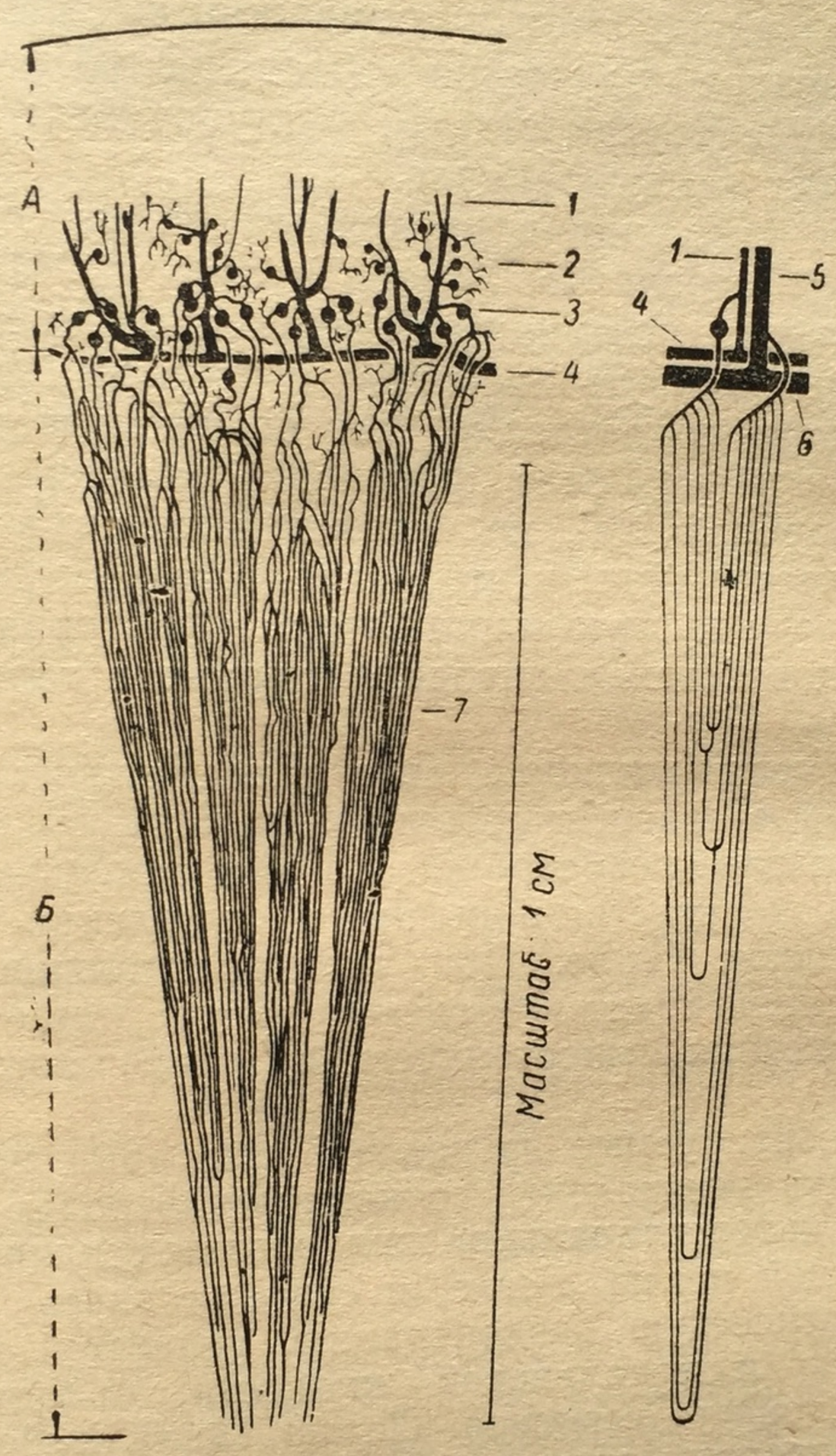

Рис. 13. Кровоснабжение корковой и мозговой части почки (рентгенограмма по Франклину, 1949).

А — корковая часть почки; *Б* — мозговая часть почки; *1* — интерлобулярная артерия; *2* — корковые клубочки; *3* — юкстамедуллярные клубочки; *4* — дуговая артерия; *5* — интерлобулярная вена; *6* — дуговая вена; *7* — vasae rectae.

по отношению к плазме крови. Так как количество жидкости, покидающей проксимальный каналец, равно только 15% клубочкового фильтрата, большая часть Na

активно реабсорбируется в проксимальном сегменте с одновременной пассивной изоосмотической диффузией воды через сильно проницаемую канальцевую мембрану. Уменьшенное количество изотонической проксимальной канальцевой жидкости (15% клубочкового фильтрата) поступает в петлю Генле.

Так как, согласно приведенным выше микропункционным исследованиям Уокера и сотр. (1941), канальцевая жидкость, поступающая по выходе из петли Генле в начальную часть дистального канальца, гипотонична по отношению к плазме, был сделан вывод, что на протяжении петли Генле происходит дальнейшая активная реабсорбция $Na^{\bullet}$, но без осмотически эквивалентного количества воды и что петля Генле имеет по отношению к воде низкую проницаемость, которая не изменяется под действием антидиуретического гормона нейрогипофиза.

Канальцевая жидкость, поступающая из петли Генле в дистальный каналец, гипотонична по отношению к плазме в результате реабсорбции $Na^{\bullet}$ без осмотически эквивалентного количества воды при прохождении этой жидкости по петле Генле. При этом гипотоничность этой жидкости происходит независимо от того, вырабатывается ли конечная гипертоническая или гипотоническая моча.

Транспортируемые из петли Генле ионы натрия без осмотически эквивалентного количества воды накапливаются в интерстициальной жидкости медуллярной части, окружающей петлю Генле, и создают здесь повышенную осмотическую концентрацию, гипертоническую по отношению к канальцевой жидкости, находящейся в просвете тонкого сегмента. Петлю Генле, действующую как капиллярный противоточный обменный умножитель, следует рассматривать как источник снабжения ионами натрия интерстициальной жидкости и крови медуллярной части и папиллы. Перенос ионов натрия в интерстициальную жидкость выше определенного градиента происходит в результате их концентрирования в петле Генле, так как у места изгиба петли создается повышенная осмотическая концентрация (рис. 14).

Интерстициальная концентрация электролитов в области папиллы продолжает расти, пока канальцевая жидкость петли Генле содержит достаточно растворен-

ных веществ, которые могут быть реабсорбированы, и пока стенки петли остаются непроницаемыми для воды. Реабсорбция электролитов ($Na^{\cdot}$ и Cl') продолжается до тех пор, пока величина концентрационного градиента в петле Генле позволяет производить активный транспорт $Na^{\cdot}$ из просвета петли в интерстициальную жидкость.

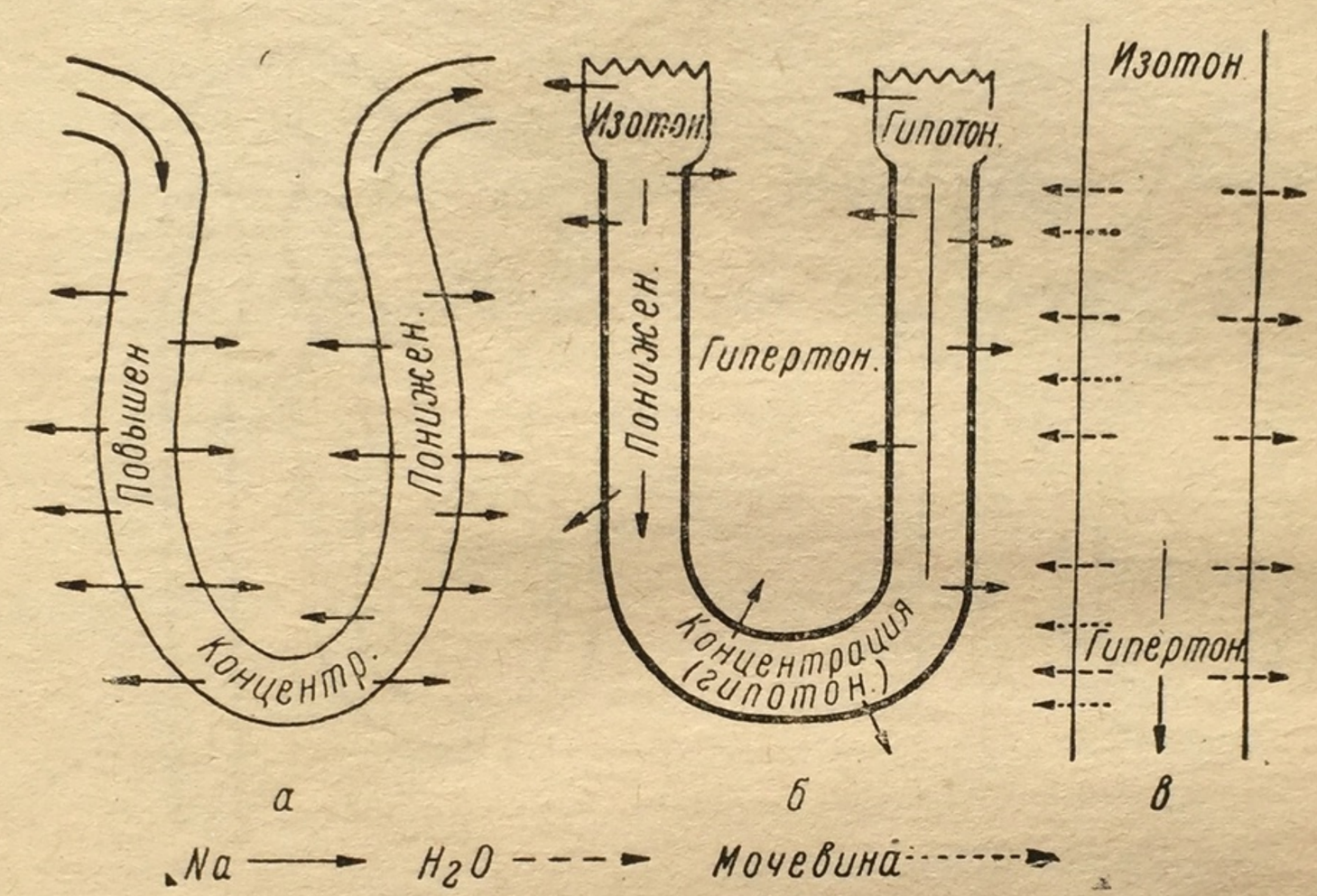

Рис. 14. Схема концентрационного механизма почек (по Берлинеру и сотр. 1958).

а — капиллярная петля vasae rectae; *б* — петля Генле; *в* — собирательная трубка.

Водопроницаемые сегменты изображены тонкими линиями; непроницаемые сегменты — толстыми линиями; стрелки показывают направление движения Na, мочевины и воды.

По достижении равновесия дальнейший транспорт $Na^{\cdot}$ может приостановиться, и дальнейшее понижение концентрации содержимого канальцев прекращается.

Осмотический градиент между просветом петли и окружающей ее интерстициальной жидкостью поддерживается благодаря описанным выше особенностям медуллярного кровообращения. Принцип противоточного обменного умножителя, приложенный по отношению к прямым сосудам (vasae rectae), идущим близко к петле Генле, предполагает, что осмотическая концентрация солей в крови, проходящей через петли прямых сосудов, повышена по сравнению с осмотической концентрацией крови, поступающей из эфферентных артериол в прямые сосуды. Хотя часть ионов натрия и уносится кровью,

замедленная скорость продвижения крови по петлям прямых сосудов, в результате повышенной вязкости крови и наличия противоточного кровотока в этих сосудах, содействует поддержанию повышенной осмотической концентрации в петлях прямых сосудов. Благодаря этому поддерживается высокий осмотический градиент между

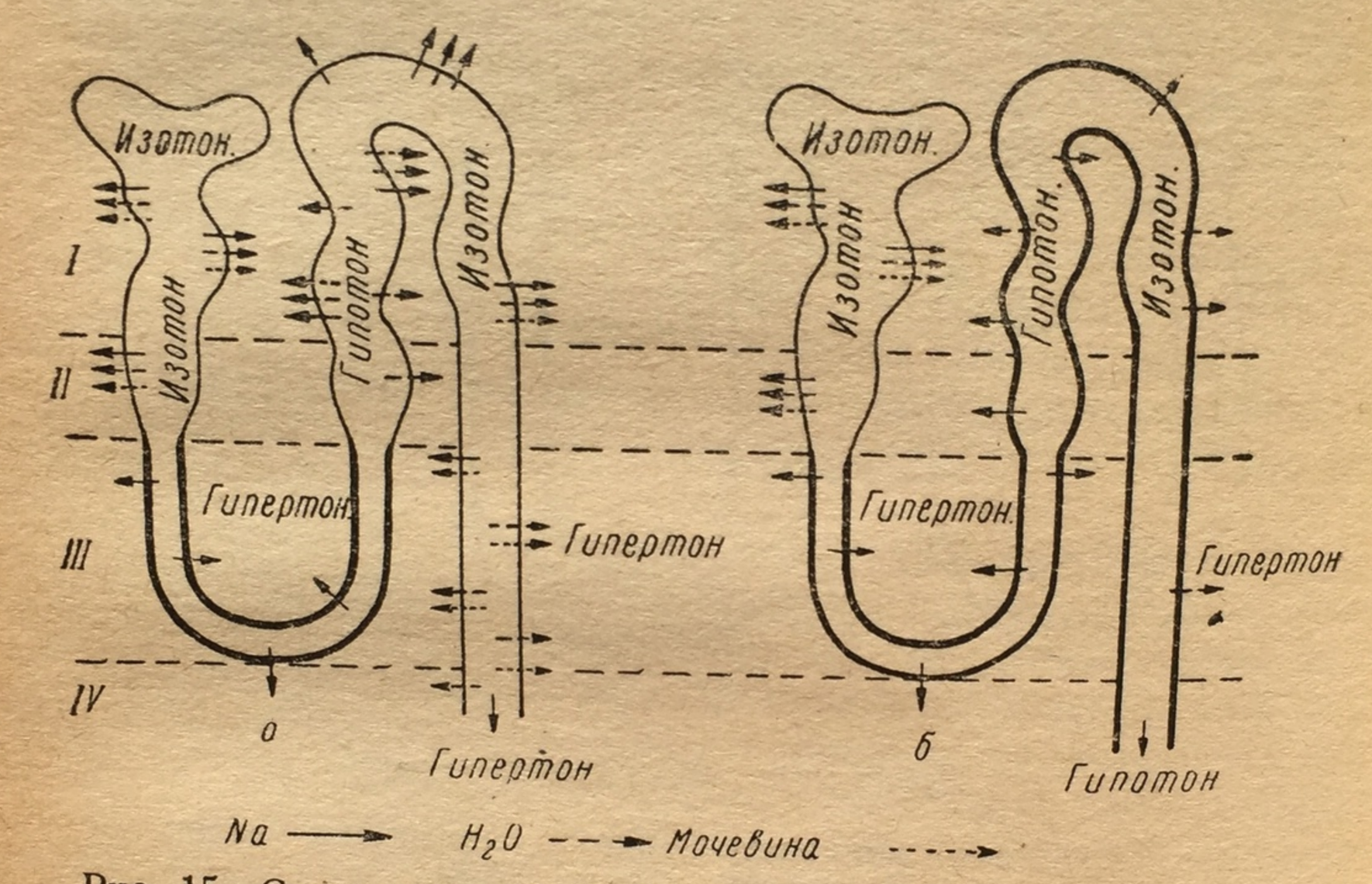

Рис. 15. Схематическое изображение канальцевых процессов, участвующих в концентрировании и разведении мочи (по Берлинеру и сотр., 1958).

а — антидиурез; *б* — водный диурез; *I* — корковый слой; *II* — внешний мозговой слой; *III* — внутренний мозговой слой; *IV* — папилла. Остальные обозначения те же, что и на рис. 14.

кровью петель прямых сосудов и интерстициальной жидкостью в области папиллы, при этом дальнейший транспорт Na^+ из просвета петли Генле в интерстиций продолжается (рис. 15).

Канальцевая жидкость, проходящая через петлю Генле во внутренней медуллярной части почки в области папиллы, входит в дистальный каналец в наружной медуллярной части, где интерстициальная концентрация электролитов несколько более низкая и осмотический градиент между канальцевой и интерстициальной жидкостью снижен.

При антидиурезе под действием усиленной секреции антидиуретического гормона проницаемость к воде сте-

нок дистальных канальцев возрастает и из дистальных канальцев вода диффундирует в интерстициальную жидкость кортикальной части почек. Диффузия растворенных веществ будет зависеть от осмотического градиента.

Этот процесс продолжается до тех пор, пока не установится изотоничность между канальцевой и интерстициальной жидкостями.

Наряду с этим в дистальном канальце происходит конечная реабсорбция $Na^{\bullet}$ и Cl' вместе с осмотически эквивалентным количеством воды (изоосмотическая реабсорбция).

Сильно уменьшенный объем изотонической канальцевой жидкости поступает затем из дистальных канальцев в собирательные трубки, проходящие через гипертоническую медуллярную область. Под действием антидиуретического гормона проницаемость к воде собирательных трубок также повышается. Это обстоятельство создает в собирательных трубках благоприятные условия для диффузии воды из канальцевой жидкости в интерстициальную жидкость, пока осмотическое давление мочи не сравнится с гипертоническим осмотическим давлением окружающей интерстициальной жидкости.

Часть мочевины из мочи собирательных трубок диффундирует в интерстициальную жидкость и этим повышает гипертоничность этой области. Это конечное извлечение воды из жидкости собирательных трубок ведет к выработке максимально концентрированной мочи.

При водном диурезе при снижении секреции антидиуретического гормона стенки дистальных канальцев и собирательных трубок становятся непроницаемыми по отношению к воде, но это не препятствует дальнейшему активному транспорту электролитов в дистальных канальцах.

В конечный сегмент собирательных трубок вместо уменьшенного количества изотонической жидкости поступает большая часть жидкости, пришедшей в дистальный каналец. Так как в отсутствие антидиуретического гормона стенка собирательных трубок также непроницаема для воды, вода не извлекается из жидкости собирательных трубок при ее прохождении через гипертоническую медуллярную область. В результате происходит экскреция разведенной гипотонической мочи.

Таким образом, основным фактором в продуцировании гипертонической жидкости в собирательных трубках является гипертоничность медуллярной интерстициальной жидкости, обусловленная действием капиллярной противоточной умножительной обменной системы петель Генле и прямых сосудов.

В результате приспособления части нефрона для противоточного умножения млекопитающие в процессе эволюции приобрели важные преимущества над низшими позвоночными: 1) реабсорбция воды для образования гипертонической мочи делается возможной без активного транспорта молекул воды при активном транспорте только ионов натрия, 2) образование гипертонической мочи достигается без чрезмерно высокого осмотического градиента и не требует выполнения почками огромной осмотической работы, как это предполагалось старыми теориями концентрирования мочи.

КАНАЛЬЦЕВАЯ СЕКРЕЦИЯ

С помощью новейших методов определения коэффициента очищения была изучена канальцевая секреция ряда веществ, являющихся нормальными компонентами плазмы крови, а также чужеродных веществ. При этом было обнаружено большое разнообразие в отношении тех веществ, которые секретируются в канальцах различных видов животных. Секреция обычных компонентов плазмы крови, по-видимому, не имеет места у млекопитающих, хотя у человека и обезьян, как установлено в настоящее время, креатинин частично секретируется.

Флоридзин блокирует канальцевую секрецию креатинина. У собаки, кролика, овцы и тюленя, согласно данным Шеннона (1936, 1937), канальцевая секреция креатинина отсутствует полностью, и креатинин у этих животных выделяется исключительно путем клубочковой фильтрации.

Следует отметить, что имеются убедительные данные о том, что у всех млекопитающих креатинин полностью фильтруется из плазмы через мембрану клубочков, непроницаемую для белков. При прохождении че-

рез канальцы креатинин не подвергается ни реабсорбции, ни обратной диффузии. Канальцевая мембрана непроницаема для обратной диффузии креатинина, в то время как она легко проницаема для обратной диффузии мочевины, как мы на это указывали выше. Этот факт является крайне важным в почечной физиологии.

О размере канальцевой секреции креатинина судят путем сравнения коэффициентов очищения креатинина и инулина. Последний полностью фильтруется в клубочках и не подвергается ни реабсорбции, ни секреции в канальцах. Коэффициент очищения креатинина у человека равен в среднем 170, в то время как коэффициент очищения инулина равен 120. Так как величина клубочковой фильтрации идентична в обоих случаях, разность между коэффициентами очищения креатинина и инулина (170—120) в 50 *мл* в 1 *мин* следует отнести за счет канальцевой секреции креатинина. Отношение коэффициентов очищения креатинина и инулина у человека является стандартным и равно 1,4. Следовательно, у человека секретируется в канальцах около 30% общего количества выводимого почками креатинина $\left(\frac{0{,}4 \cdot 100}{1{,}4}\right)$, в то время как у акул и костистых рыб канальцами секретируется 75—85% креатинина.

Секреция мочевой кислоты является характерной особенностью почек птиц и рептилий, секреция же мочевины свойственна амфибиям.

Как указано далее, секреторная деятельность канальцевого эпителия имеет особое значение для выведения ионов калия.

Перенос имеющихся в готовом виде веществ из крови в просвет канальцев производится клетками эпителия канальцев при таких условиях, что концентрационный градиент между канальцевой мочой и плазмой крови резко возрастает.

Тэггерт и Форстер (1950) доказали, в согласии с современными биохмическими воззрениями, что канальцевый секреторный аппарат производит работу по активному «переносу» веществ из крови в просвет канальцев за счет расхода энергии фосфорных соединений.

Химическая природа активно секретируемых веществ (РАН, фенолрот и диодраст) такова, что их прямое фосфорилирование во время «переноса» из крови в каналец

кажется неправдоподобным. Поэтому предполагают, что энергия фосфорных соединений используется для зарядки или активации некоторых клеточных элементов, участвующих в «переносе».

Тэггерт (1954) предлагает для описания процесса канальцевой секреции принять следующие положения:

1. Секретируемое вещество (A) реагирует с клеточным компонентом (X) с образованием промежуточного продукта (AX), который не подвергается диффузии через клеточную мембрану. AX может, в свою очередь, подвергнуться диссоциации с образованием A как одного из продуктов и X или предвестника X как другого продукта:

$$A + X \rightleftarrows AX \rightleftarrows A + X_i$$

2. Активная канальцевая секреция представляет собой «перенос» секретируемого вещества (A) против химического потенциала, при этом должна расходоваться свободная энергия в одной или более реакциях. Можно предполагать, что эта энергия обеспечивается энергетически богатыми фосфорными соединениями.

Предполагаемая Тэггертом гипотетическая схема процесса канальцевой секреции предусматривает взаимодействие секретируемого вещества и клеточного компонента через карбоксильный механизм, а также участие в этом процессе уксусной кислоты. Автор подчеркивает уникальную роль, которую играет в канальцевом секреторном механизме уксусная кислота.

РЕАБСОРБЦИЯ И СЕКРЕЦИЯ КАЛИЯ

Коэффициент очищения калия при нормальных условиях равен приблизительно только 10% коэффициента очищения инулина. На этом основании, а также потому, что калий полностью подвержен ультрафильтрации, до последнего времени общепризнанным считалось, что в выделении калия участвует только фильтрационно-реабсорбционный механизм. Однако в последние годы появились данные о том, что у детей при определенных условиях при приеме per os солей калия коэффициент очищения калия резко возрастает, приближаясь к коэффициенту очищения креатинина (Селькорт, 1951).

Вирц (1945) установил, что у адреналэктомированных кошек отношение коэффициентов очищения калий/инулин равно 1,41—1,55.

Мадж, Фаулкс и Джилмен (Mudge, Foulks a. Gilman, 1948, 1949, 1950) нашли, что при нормальных величинах мочеотделения отношение коэффициентов очищения калий/креатинин равно всего 0,05—0,10. При мочевинном же диурезе это отношение возрастает до 0,80—0,90 и даже доходит до 1,36. Такое же высокое отношение коэффициентов очищения было получено Берлинер и Кеннеди (Berliner a. Kennedy, 1948) при осмотическом диурезе, а также при приеме внутрь хлористого калия, а также у больных при дегидратации и алкалозе (Мак-Кенс и Ундоусон, 1937) и у больных с почечной недостаточностью (Лиф и Камара — Leaf a. Camara, 1949).

Исследования Ботта (Bott, 1954) с помощью микропункции канальцев лягушки и протея показали, что концентрация $K^{\bullet}$ в канальцевой жидкости в проксимальных канальцах падает, а в конечной моче она выше, чем в плазме, что говорит о том, что некоторое количество $K^{\bullet}$ прибавляется к канальцевой жидкости в дистальных канальцах.

Подобные же результаты были получены на млекопитающих Вирцом и Боттом (1954).

Берлинер, Кеннеди и Орлов (Berliner, Kennedy, Orloff, 1951) показали, что уменьшение секреции $H^{\bullet}$ в результате блокады карбоангидразы, снижающей реабсорбцию $Na^{\bullet}$ в обмен на $H^{\bullet}$, ведет к увеличению выведения $K^{\bullet}$, повышенное же выделение $K^{\bullet}$ может быть подавлено ртутными диуретиками. На этом основании авторы приходят к выводу, что бо́льшая часть, если не весь калий, выводится в обмен на $Na^{\bullet}$ и, следовательно, выведение $K^{\bullet}$ является результатом секреторного процесса.

Блэк и Миллс (Black a. Mills, 1954) при изучении ночного выведения электролитов у человека после малых доз $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$ установили, что обнаруженные ими изменения соответствуют гипотезе Берлинера, Кеннеди и Орлова (1951) об обмене ($K^{\bullet} + H^{\bullet}$) на $Na^{\bullet}$.

Наиболее убедительные данные в пользу секреции $K^{\bullet}$ были получены Уильде (Wilde, 1955) с помощью радиоактивного калия (K^{42}). Через некоторое время после внутривенного введения K^{42} калий плазмы артериальной

крови оказывается не такой активности, как калий плазмы почечной вены. Это дает возможность различить $K^{\bullet}$ плазмы артериальной крови, направляющейся к почке, от $K^{\bullet}$ плазмы почечной вены, являющимся представителем $K^{\bullet}$ почечной ткани.

В результате многих наблюдений на животных автор пришел к выводу, что скорость выхода $K^{\bullet}$ из плазмы артериальной крови весьма значительна: в течение одного кругооборота крови происходит практически полный обмен $K^{\bullet}$, поступающего из плазмы артериальной крови, на $K^{\bullet}$, происходящий из почечной ткани.

В опытах на людях Блек, Девис и Эмери (Davis a. Emery, 1955) исследовали серию проб, взятых за период в несколько секунд из плечевой артерии и почечной вены немедленно вслед за введением в вену ноги 80 μC K^{42} и 15 *мг* синьки Ивенса (Т-1824).

На основании этих исследований и экспериментов на животных авторы делают заключение, что $K^{\bullet}$ плазмы почечной вены почти полностью происходит из $K^{\bullet}$, имевшегося до этого в ткани почек, и лишь в незначительном количестве из того $K^{\bullet}$, который поступает в почку во время инъекции.

Немедленно после введения K^{42} почечная ткань заполняется частью введенной дозы, что связано с высоким почечным кровотоком, так что K^{42} составляет существенную часть всего $K^{\bullet}$ в почках. K^{42} быстро покидает сосудистое русло и специфическая активность $K^{\bullet}$ (процентное отношение K^{42} к общему содержанию $K^{\bullet}$) в плазме артериальной крови быстро падает: через 1—2 *мин* после введения K^{42} она падает ниже уровня, установленного для почечной ткани. В период от 2 до 30 *мин* специфическая активность $K^{\bullet}$ плазмы почечной вены остается значительно более высокой специфической активности $K^{\bullet}$ плазмы артериальной крови. В течение получасового периода специфическая активность $K^{\bullet}$ мочи становится равной и даже выше специфической активности $K^{\bullet}$ плазмы почечной вены.

На основании приведенных исследований авторы пришли к заключению, впервые выдвинутому Маджем, Эмесом, Фаулксом и Джильменом (Mudge, Ames, Foulks, Gilman, 1950), что при нормальных условиях в проксимальных канальцах происходит экстенсивная реабсорбция калия, профильтрованного в клубочках, и что выво-

димый с мочой K^+ является, по существу, продуктом канальцевой секреции.

Таким образом, для одного и того же компонента плазмы (калия) приходится устанавливать одновременное существование двух механизмов выделения: фильтрационно-реабсорбционного и канальцевой секреции.

Блэк и Эмери (1957) высказывают предположение, что, возможно, экскреторный механизм, основанный на секреции, более приспособлен к регуляции внутриклеточных катионов, чем фильтрационно-реабсорбционный механизм экскреции. Высокая внутриклеточная концентрация K^+ может, согласно Андерсону и Маджу (Anderson a. Mudge, 1955), влиять на секрецию K^+ прямо или же путем влияния на внутриклеточный pH.

Секрецию K^+ можно скорее показать при высоких степенях выделения K^+. В настоящее время нет доказательств, чтобы утверждать, что выводимый в норме с мочой калий, составляющий всего 1% профильтрованного калия, является результатом фильтрационно-реабсорбционного или секреторного процессов. Открытым остается также вопрос, может ли быть полностью подавлена секреция K^+ путем полного лишения приема K^+ с пищей.

ГЛАВА XI

РЕГУЛЯЦИЯ ЩЕЛОЧНО-КИСЛОТНОГО РАВНОВЕСИЯ ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Сохранение постоянства pH жидкостей тела является сложным процессом, отдельными элементами этой регуляторной системы являются:

а) углекисло-бикарбонатная система,

б) система дыхания,

в) буферные системы крови: гемоглобин, фосфаты и органические кислоты плазмы крови,

г) буферные системы тканей,

д) ионный обмен в дистальных почечных канальцах.

КОНСТАНТНОСТЬ АКТИВНОЙ РЕАКЦИИ КРОВИ

Циркулирующая часть внеклеточной жидкости — плазма крови — человека и высших животных отличается очень большим постоянством активной реакции. Точные измерения pH крови, проведенные с соблюдением необходимых мер предосторожности, показали, что pH крови представляет у человека в высшей степени стойкую и постоянную величину. По данным ряда исследователей, значения pH колеблются между 7,3 и 7,4, равняясь в среднем 7,35. Так как при температуре тела в 37° нейтральная реакция лежит при pH = 6,75, то кровь представляет собой слабощелочную жидкость.

Постоянство величины pH крови сохраняется организмом человека с точностью, далеко превосходящей постоянство температуры тела и осмотического давления. При болезнях, сопровождающихся нарушением терморегуляции и повышением температуры тела, pH остается в тех же чуть более широких рамках, чем в нормальных условиях. Даже специфическое расстройство кислотно-щелочного обмена и патологическая выработка кислот при диабетическом ацитозе не изменяют активной реакции крови, и она смещается значительно лишь при диабетической коме перед смертью.

Постоянство pH, сохраняемое кровью, обеспечивается целым рядом регуляторных механизмов, в которых участвуют почти все системы организма.

Первый регулятор заключается в буферности самой крови, так как даже вне тела животного in vitro кровь обнаруживает способность в высшей степени сопротивляться всякому изменению своей реакции.

Величина pH крови определяется, согласно уравнению Гассельбалка — Гендерсона (Hasselbalch, 1916; Henderson, 1909), отношением концентрации бикарбоната к угольной кислоте.

Важнейшим буфером, поддерживающим постоянство pH крови, является бикарбонатная смесь двууглекислого натрия со свободной углекислотой, растворенной в крови, их соотношением и определяется активная реакция крови.

Всякая поступающая в кровь кислота реагирует с бикарбонатом и, образуя нейтральную соль, заменяется эквивалентным количеством вытесненной ею углекисло-

ты. Точно так же всякая прибавленная к крови щелочь нейтрализуется углекислотой. В результате в обоих случаях, независимо от силы прибавленной щелочи или кислоты, изменяется лишь количественное соотношение углекислоты и бикарбоната.

По Гендерсону (1909), активная реакция крови, как и всякой другой буферной смеси, может быть выражена формулой:

$$CH = K\frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]},$$

где K — константа диссоциации углекислоты, равная $3 \cdot 10^{-7}$, в числителе же — концентрация угольной кислоты, растворенной в крови, в знаменателе — концентрация бикарбонатов крови. Обе эти величины: концентрация угольной кислоты, растворенной в крови, и концентрация бикарбонатов крови могут меняться, но их соотношение при помощи ряда механизмов (в первую очередь при помощи дыхательного аппарата) поддерживается всегда постоянным (оно равно $^1/_{20}$ или $^1/_{21}$), и этим отношением определяется активная реакция крови.

Гендерсон предложил для бикарбонатов крови термин «щелочной резерв крови», так как они представляют собой избыток основания, который остается после того, как нейтрализованы все нелетучие кислоты и который имеется наготове для нейтрализации поступающих новых порций кислот.

Другие буфера крови, как-то: смесь одно- и двувалентного фосфорнокислого натрия, имеют меньшее значение, так как их в крови значительно меньше, чем бикарбонатов. Их роль значительней в качестве буфера интерстициальной жидкости и мочи.

Белки плазмы крови, благодаря своему амфотерному характеру, играют также роль буферов и имеют способность связывать как кислоты, так и основания, но их роль незначительна, так как их способность реагировать с кислотами и щелочами весьма ограничена, пока pH крови держится в пределах, совместимых с жизнью организма.

Гассельбалк доказал, что буферные свойства крови далеко не исчерпываются вышеуказанными факторами и что гемоглобин вносит дальнейшие усложнения в буферные свойства крови. Производимая гемоглобином

дополнительная регуляция обусловлена изменением диссоциации оксигемоглобина в зависимости от активной реакции среды. При понижении напряжения CO_2 в крови, следовательно, при увеличении щелочной крови, оксигемоглобин, действуя как слабая кислота, разлагает небольшое количество бикарбоната, вытесняя угольную кислоту из ее соединений с натрием.

Наоборот, повышение напряжения CO_2 в крови, увеличивая кислотность крови, понижает кислотную диссоциацию оксигемоглобина и освобождает связанные им основания, которые соединяются поступившей углекислотой, вновь образуя бикарбонаты.

Второе значение гемоглобина в регуляции активной реакции крови основано на разнице диссоциации оксигемоглобина и восстановленного гемоглобина. Как известно, оксигемоглобин в 70 раз более сильная кислота, чем восстановленный гемоглобин. При переходе восстановленного гемоглобина в оксигемоглобин в капиллярах легких он становится более сильной кислотой и, вытесняя угольную кислоту из бикарбоната, связывает большее количество катионов при той же активной реакции крови. В капиллярах же тканей, благодаря переходу оксигемоглобина в восстановленный гемоглобин, его константа диссоциации значительно снижается и уменьшается его способность связывать катионы, которые, освободившись из соединения с гемоглобином, вступают в соединение с углекислотой тканей, образуя снова бикарбонат.

Вследствие разной константы диссоциации оксигемоглобина и восстановленного гемоглобина, не отмечается большой разницы между активной реакцией (pH) артериальной и венозной крови (не более чем на 0,02).

Замечательна роль натрия в этом процессе: в капиллярах тканей натрий как бы нагружается углекислотой и несет ее в капилляры легких, где, благодаря переходу восстановленного гемоглобина в оксигемоглобин, натрий отбирается из соединений с углекислотой, углекислота освобождается и выделяется в альвеолярный воздух, натрий же путешествует обратно в ткани, будучи связанным с оксигемоглобином, где, благодаря обратному переходу оксигемоглобина в восстановленный гемоглобин, натрий снова освобождается и вновь соединяется с углекислотой тканей. Таким образом, одно и

то же количество натрия способно перенести углекислоту из капилляров тканей в капилляры легких с тем, чтобы снова вернуться в капилляры тканей для новой нагрузки углекислоты.

Образующаяся в тканях в процессе метаболизма CO_2, соединяясь с водой, образует H_2CO_3 или $BHCO_3$ (бикарбонат).

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3.$$

В легочных капиллярах H_2CO_3 подвергается разложению на H_2O и CO_2. Однако скорость образования и разложения H_2CO_3 весьма невелика. Чтобы из бикарбонатов плазмы образовалось такое количество углекислоты, которое отдается кровью в легочных капиллярах альвеолярному воздуху, потребовалось бы до 300 *сек.* между тем кровь пребывает в легочных капиллярах менее 2 *сек.* Процессы гидратации и дегидратации угольной кислоты происходят при участии фермента — карбоангидразы, резко ускоряющего течение этих процессов.

Карбоангидраза крови содержится исключительно внутри эритроцитов. Плазма крови не содержит даже следов фермента. Следовательно, CO_2, растворяющаяся в плазме, не вступает в реакцию с ее белками. Только по вступлении в эритроцит CO_2 находит там мощный катализатор (карбоангидразу) и значительное количество свободных оснований, связанных с гемоглобином. Поэтому весь процесс связывания углекислоты в капиллярах тканей и разложения углекислоты в легочных капиллярах происходит только внутри эритроцитов.

Некоторая часть углекислоты (около 20%) образуется за счет реакции CO_2 непосредственно с гемоглобином путем соединения с его аминогруппой (NH_2), как это было впервые указано И. М. Сеченовым (1879). Карбоангидраза, по-видимому, действует не непосредственно на CO_2, а лишь на молекулы CO_2, связанные с аминогруппой гемоглобина. Следовательно, карбаминовое соединение CO_2 с гемоглобином не только является добавочной формой переноса углекислоты, но представляет собой необходимый этап в цепи реакций, обеспечивающих транспорт углекислоты.

Поддержание постоянства активной реакции крови может также обеспечиваться, согласно Г. Гамбургеру

(Hamburger, 1896), обменными реакциями между плазмой крови и эритроцитами. Малодиссоциированные молекулы углекислоты превращаются внутри эритроцита в свободные анионы бикарбоната, избыток которых выходит в плазму крови. Так как оболочка эритроцита непроницаема для катионов, то выхождение бикарбонатных ионов происходит, в соответствии с принципом Доннана, в обмен на эквивалентное количество ионов хлора, поступающих из плазмы в эритроциты.

Аналогичные обменные реакции могут происходить между плазмой крови и экстравазальной жидкостью.

РОЛЬ ДЫХАНИЯ В ПОДДЕРЖАНИИ ЩЕЛОЧНО-КИСЛОТНОГО РАВНОВЕСИЯ ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Влияние поступающих в кровь кислот и щелочей с помощью химических буферов крови не уничтожается, а лишь умеряется. Благодаря им сильные кислоты, действие которых было бы гибельно для организма, нейтрализуются и заменяются слабой углекислотой: $HCl + NaHCO_3 = NaCl + HHCO_3$ или $NaOH + H_2CO_3 = H_2O + NaHCO_3$.

Однако и углекислота может повлиять нарушающим образом на изменение реакции крови. Для точного сохранения своей нормальной реакции организму необходимо освобождаться от избытка непрерывно образующейся углекислоты; эту функцию выполняет дыхательный аппарат. В легких происходит газовый обмен между кровью и альвеолярным воздухом: поглощение кислорода и отдача углекислоты. Степень легочной вентиляции регулируется дыхательным центром. Изменения газового состава крови стимулируют дыхательный центр непосредственным влиянием на дыхательный центр и рефлекторно с области каротидных синусов и дуги аорты. Увеличение концентрации углекислоты и $H^{\cdot}$-ионов в крови возбуждает дыхательный центр, усиливает вентиляцию легких и позволяет крови освободиться от избытка CO_2.

Таким образом, дыхательный аппарат, помимо своей функции по снабжению крови и тканей кислородом, имеет и другую важную функцию — поддержание ще-

лочно-кислотного равновесия в организме путем регуляции выведения CO_2.

Среди различных механизмов, поддерживающих постоянство активной реакции крови, дыхательный аппарат занимает первое место не только по точности своей установки, но и по количеству удаляемых им кислотных эквивалентов. Согласно Бору (Bohr), суточное выделение CO_2 достигает 850 *г*.

РОЛЬ ТКАНЕЙ В ПОДДЕРЖАНИИ ЩЕЛОЧНО-КИСЛОТНОГО РАВНОВЕСИЯ

В противоположность циркулирующей части внеклеточной жидкости ее экстравазальная часть, непосредственно соприкасающаяся с клеточными элементами, имеет отличную от крови — менее щелочную и значительно менее постоянную — реакцию.

По данным Шаде, Нейкирха и Гальперта (Schade, Neukirch u. Halpert, 1921), pH интерстициальной жидкости человека равен 7,09—7,29. При напряженной же мышечной работе pH интерстициальной жидкости снижается даже до 6,6—6,69. Таким образом, pH интерстициальной жидкости подвержен большим функциональным изменениям.

В покоящихся и хорошо снабженных кровью тканях pH лишь немногим ниже, чем в крови. В работающих органах усиливается выработка $H^{\cdot}$-ионов и между кровью и интерстициальной жидкостью создается градиент pH, приводящий к избыточному поступлению кислот в кровь. Этот процесс особенно ускоряется вследствие того, что местное подкисление приводит к расширению кровеносных сосудов, резко усиливая тем самым кровоснабжение работающего органа (Атцлер и Леман — Atzler u. Lehman, 1922).

Существующий усиленный непрерывный водно-солевой обмен между интравазальной и экстравазальной частями внеклеточной жидкости приводит к непрерывному поступлению в кровь кислых продуктов тканевого обмена.

На основании наблюдения Магнуса-Леви (Magnus-Levy, 1899), что в теле больного диабетом в коматозном состоянии содержится 100 *г* оксимасляной кислоты, Питерс и Ван-Слейк (1932) пришли к выводу, что тело

человека способно связать около 1 *л* *n*/10 кислоты, до того как pH снизится на опасную для жизни величину. Основными буферами тканей являются смесь одно- и двувалентного фосфорнокислого натрия и белки жидкости тела.

В опытах на животных Ван-Слейка и Каллена (Van Slyke, Cullen, 1917) только $^1/_6$ часть внутривенно введенных кислот нейтрализуется непосредственно буферами крови. На основании этого изучение роли тканей в охране постоянства жидкостей тела против нарушающих их реакцию изменений имеет большое физиологическое и клиническое значение.

Следует указать, что трудно отделить роль тканевых клеток от функции почек и от роли депо $Na^{\cdot}$ в скелете в поддержании постоянства щелочно-кислотного равновесия в организме. Поэтому для изучения этих вопросов требуются специальные экспериментальные условия (см. гл. XV и XVI).

Нейтрализация появляющихся в тканях кислот, а также относительная роль отдельных жидкостных секторов в буферировании этих кислот изучаются путем определения: содержания электролитов в отдельных жидкостях тела, баланса $H^{\cdot}$-ионов, изменений электролитов в наибольшем депо внутриклеточной жидкости — в мышцах.

Происходящий в мышцах обмен между внеклеточной и внутриклеточной жидкостями имеет большое количественное значение в общем обмене организма.

Сдвиги $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$ через клеточную мембрану происходят в противоположных направлениях, одновременно происходят передвижения $H^{\cdot}$, или же эти ионы остаются внутри клеток в результате процессов транспорта, вследствие электроотрицательности, которая при этом возникает, так как число ионов $Na^{\cdot}$, переходящих в одну сторону, не равно числу ионов $K^{\cdot}$, переходящих в другую сторону. Уравнение для этого процесса может быть выражено следующим образом:

$$\text{Сдвиг } K^{\cdot} = \text{сдвиг } Na^{\cdot} + \text{сдвиг } H^{\cdot},$$

при этом $H^{\cdot}$-ионы электростатически выравнивают это уравнение.

При передвижении $K^{\cdot}$ из внутриклеточного сектора во внеклеточный сектор автоматически возникает алка-

лоз во внеклеточной жидкости (Кук и сотр. — Cooke et al., 1952). Процесс же, при котором калий теряется из организма, ведет к другому изменению pH внеклеточной жидкости; так, потери щелочного кишечного сока ведут к ацидозу внеклеточной жидкости. Высказано предположение, что это неравенство передвижения $Na^{\bullet}$ в одном направлении и $K^{\bullet}$ — в другом направлении на пограничной клеточной мембране мышц, вместе с одновременно происходящими изменениями концентрации $H^{\bullet}$ внутри и вне клеток, может активно сохраняться благодаря буферированию изменений pH как во внеклеточной, так и внутриклеточной жидкостях.

РОЛЬ ПОЧЕК В РЕГУЛЯЦИИ ЩЕЛОЧНО-КИСЛОТНОГО РАВНОВЕСИЯ ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

В почечные канальцы поступает фильтрат плазмы крови, имеющий pH = 7,4. Конечная же моча имеет pH от 5,0 до 7,0, в среднем, 6,0. Это достигается в почечных канальцах путем изменения соотношения между кислыми и щелочными фосфатами.

Отношение в плазме $\frac{NaH_2PO_4}{Na_2HPO_4} = 1:4$, в то время как в моче (при pH = 6,0) это отношение равно 9 : 1. При максимальной кислотности мочи это отношение может достигнуть 50 : 1. Таким путем организм сберегает большое количество важных для него катионов (в первую очередь, натрий, а затем калий, магний и кальций). Запасы катионов жидкостей тела могут в основном пополняться только извне. Почки играют важную роль в предупреждении исчерпания этих запасов. Одним из основных механизмов сбережения катионов является перевод дифосфатов в монофосфаты. Это изменение происходит во время прохождения клубочкового фильтрата по дистальным канальцам. Химические изменения в канальцах выражаются в следующем:

$$Na_2HPO_4 + H_2CO_3 = NaH_2PO_4 + NaHCO_3.$$

Бикарбонат реабсорбируется эпителием канальцев, а монофосфат выводится с мочой. На каждую молекулу щелочного дифосфата, превращенного в канальцах в кислый монофосфат, в щелочной резерв крови возвращается одна молекула бикарбоната натрия. При этом

активная реакция клубочкового фильтрата сдвигается в кислую сторону: от pH 7,4 к pH 6,0. Благодаря изменению реакции фильтрата при прохождении через почечные канальцы организм сберегает до 50% катионов, связанных в плазме в виде фосфатов.

В моче здорового человека имеется количество буферов (преимущественно в виде фосфатов), достаточное лишь для возвращения от 10 до 30 *мэкв* катионов в сутки. Лишь в результате увеличения буферной способности может быть возвращено до 150 *мэкв* катионов в организм в обмен на водородные ионы. Крепость кислоты буфера является лимитирующим фактором в обмене водородных ионов на основания. Чем слабее кислота, тем более полно может почка сберечь катионы, связанные буферами, до достижения предельной кислотности мочи. В этом отношении моно- и дифосфаты являются идеальным буфером мочи. Однако почка может сберечь вторичный катион фосфата, первичный же связанный катион теряется с мочой. На каждый моль выделенного с мочой фосфата организм сберегает 1 *экв* катиона. Выделение монофосфата с мочой возвращает в плазму крови вторичный катион, связанный в виде бикарбоната. Таким образом, внутриклеточные катионы восстанавливают внеклеточные бикарбонаты, однако в этом процессе половина катионов теряется.

Выделение фосфатов связано с ферментом фосфатазой, содержавшимся в почках. Кроме фосфатазы, почка содержит большое количество других ферментов: сульфатазу, амилазу, протеазу, аргиназу, гистаминазу, аутолитические ферменты и др.

Другой путь сохранения катионов — это удержание части катионов, связанных с органическими кислотами, и выделение последних в свободном состоянии:

$$NaA + H^{\cdot} = HA + Na^{\cdot}.$$

Ионы $H^{\cdot}$ образуются из H_2CO_3 при участии карбоангидразы. Свободная углекислота выделяется, а $Na^{\cdot}$ подвергается реабсорбции.

Одновременное измерение фильтрации, реабсорбции и выделения моно- и дифосфатов и угольной кислоты в исследованиях Питса, Лотспейча, Шисса и Эйера (Pitts, Lotspeich, Schiess a. Aayer, 1948) убедительно доказали, что количество выделяемой почками кислоты может пре-

восходить количество кислоты, поступающей в мочу с клубочковым фильтратом, после приема хлористого аммония испытуемым человеком. Кислота добавляется к фильтрату во время его прохождения по канальцу с помощью специального механизма активного переноса почечных канальцевых клеток.

Авторы высказывают предположение, что это прибавление кислоты происходит путем обмена водородных ионов, образуемых в канальцевых клетках, на нелетучие катионы канальцевой мочи. Внутриклеточным источником водородных ионов, несомненно, является угольная кислота, образуемая путем гидратации CO_2 и имеющаяся в организме в достаточных количествах, чтобы удовлетворять потребности при выведении почками кислот. Почечная ткань содержит большие количества карбоангидразы, чрезвычайно ускоряющей гидратацию CO_2.

При наличии в плазме крови высокой концентрации сульфаниламидов (от 30 до 80 *мг*%), ингибитора карбоангидразы, значительно уменьшается или вовсе прекращается выведение титруемой кислотности у собаки.

На основании этих фактов авторами сделано заключение, что карбоангидраза является необходимым звеном в канальцевом ионном обменном механизме и что ее назначение — ускорять гидратацию CO_2 до угольной кислоты в клетках почечных канальцев. Диссоциация этой угольной кислоты обеспечивает наличие водородных ионов для обмена на катионы, которые соединяются с буферами канальцевой мочи. Эти катионы вместе с бикарбонатными ионами возвращаются обратно в почечную венозную кровь.

Механизм выведения кислот почкой у человека качественно подобен аналогичному механизму почки собаки. Однако количественно почка человека обладает большей способностью по выведению кислот, чем почка собаки.

В поддержании щелочно-кислотного равновесия ионный обмен имеет ограниченное значение при нормальном состоянии организма. Почки способны выделять свободные кислоты только в такой степени, в какой это возможно при наиболее низком для мочи pH = 4,5—4,4; остальные же кислоты выводятся в связанном состоянии в виде солей.

При отсутствии буферов обмен водородных ионов на

нелетучие катионы может происходить лишь в незначительной степени до достижения указанного предела pH. Количество буферов, которое выводится здоровым человеком, невелико, и, следовательно, количество катионов, которое может быть сбережено путем обмена водородных ионов, также невелико.

Описанные выше реакции, связанные с регуляцией щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела, направлены в первую очередь на поддержание оптимальной концентрации натрия во внеклеточной жидкости, поскольку ион натрия является главным осмотически активным веществом внеклеточной жидкости и главным катионом щелочного резерва, участвующего в буферном эффекте. У человека величина щелочного резерва, измеряемая по концентрации бикарбонатов в плазме крови, является физиологической константой, изменяющейся в пределах от 24 до 28 *мМ/л*, несмотря на широкие изменения в приеме пищевых веществ и в образовании кислот и щелочей в процессе обмена веществ. Сохранение константности щелочного резерва в организме в значительной степени зависит от деятельности почек. Роль почек в регуляции концентрации бикарбонатов выражается: 1) в сохранении бикарбонатов, нормально поступающих в почечные канальцы в составе клубочкового фильтрата, путем их реабсорбции; 2) в срочном восстановлении исчерпанного щелочного резерва путем образования бикарбонатов за счет угольной кислоты и солей нелетучих кислот и 3) в выделении почками избытка бикарбонатов, образовавшихся в теле.

Процессы восстановления щелочного резерва протекают со скоростью, пропорциональной степени исчерпания щелочного резерва. Бикарбонаты реабсорбируются двумя различными механизмами: проксимальным и дистальным.

В проксимальных канальцах бикарбонаты реабсорбируются относительно быстрее, чем вода, хлор и натрий. Установлено, что в проксимальном канальце концентрация бикарбонатов падает, концентрация же натрия остается приблизительно той же, а концентрация хлора повышается по сравнению с их концентрацией в клубочковом фильтрате. Преимущественная реабсорбция бикарбоната в проксимальном канальце говорит о его активном переносе. Механизм активного переноса на-

трия в проксимальных канальцах таков, что ионная электронейтральность канальцевой жидкости при этом остается неизменной. Способность проксимальных канальцев к реабсорбции бикарбонатов ограничена величиной в 2,8 *мМ* на 100 *мл* клубочкового фильтрата и, следовательно, при данной концентрации бикарбонатов в плазме она линейно связана с величиной клубочковой фильтрации.

Дистальный канальцевый механизм реабсорбции бикарбонатов, по-видимому, тот же упомянутый выше механизм, который путем ионного обмена превращает буферные соли канальцевой мочи в свободную и титруемую кислотность выводимой мочи, а катионы возвращаются в кровь в виде бикарбонатов. При этом напряжение угольной кислоты в моче равно или превосходит напряжение CO_2 в плазме. В этом процессе активное участие принимает карбоангидраза почек, содержание которой в почках, по данным Мантуилера, Джекобелиса и Грифина (Muntwyler, Jacobellis a. Griffin, 1956), меняется в зависимости от различных воздействий. При концентрации бикарбонатов в плазме ниже 20 *мМ/л* большая часть бикарбонатов реабсорбируется в проксимальном сегменте и лишь небольшое количество бикарбонатов доставляется в дистальный каналец, чтобы подвергнуться здесь реабсорбции путем ионного обмена.

При более высокой концентрации бикарбонатов в плазме проксимальная реабсорбция бикарбонатов неполная и значительные количества бикарбонатов доставляются в дистальный каналец, где реабсорбируются путем ионного обмена. Когда общая реабсорбция бикарбонатов достигает величины в 2,2 *мМ* на 100 *мл* клубочкового фильтрата, дистальная реабсорбция бикарбонатов становится значительной и напряжение CO_2 в моче быстро возрастает до величины, превосходящей в 3—4 раза напряжение CO_2 в плазме.

Исследования Питса, Эйера и Шисса (Pitts, Ayer, Schiess, 1949) показали, что реабсорбция бикарбонатов зависит от их концентрации в плазме крови. При концентрации ниже 24 *мМ/л* все бикарбонаты клубочкового фильтрата полностью реабсорбируются и только ничтожные количества их выводятся с мочой. При концентрации выше 28 *мМ/л* реабсорбируется относительно постоянное количество бикарбонатов — около 2,8 *мМ*

на 100 *мл* клубочкового фильтрата, избыток же бикарбонатов при этом выделяется с мочой. Эти особенности почечного реабсорбционного механизма обеспечивают стабилизацию щелочного резерва плазмы крови.

При продолжительных потерях запасов бикарбонатов при усиленной мышечной работе или для нейтрализации нелетучих кислот, образующихся в процессе обмена веществ у людей, находящихся на кислотной диете, почечные канальцы расщепляют нейтральные соли клубочкового фильтрата, сберегая катионы, связываемые в виде бикарбонатов, и выводя избыточные анионы в качестве свободной титруемой кислотности или в соединении с аммиаком.

Схема процессов, ведущих к освобождению натрия солей нелетучих кислот и реабсорбции его в почечных канальцах и участвующих в восстановлении щелочного резерва, представляется следующим образом: углекислота, поступающая из крови, под влиянием карбоангидразы гидратируется и диссоциирует, освобождая $H^{\cdot}$-ионы, которые секретируются в полость нефрона и замещают натрий. Глутамин ($R—NH_2$) под воздействием глутаминазы отщепляет аммиак, который, образуя с $H^{\cdot}$-ионами радикал аммония, замещает натрий. Освобожденный натрий, поступая в клетку, образует с анионом угольной кислоты бикарбонат, который реабсорбируется в кровь.

При усиленном образовании кислот в процессе обмена веществ ряд механизмов участвует в ограничении потери натрия и сохранении буферных запасов тела. Повышение реабсорбции хлора значительно уменьшает потерю нелетучих катионов. Возрастание выведения калия и кальция при ацидозе содействует уменьшению выведения натрия, хотя общая потеря нелетучих катионов возрастает.

Образование аммиака. Наиболее эффективный способ сохранения катионов связан с процессом образования аммиака, служащего для нейтрализации кислот, отщепляемых от катионов. Аммиак, образующийся в почках, нейтрализует нелетучие кислоты, которые выделяются почками в виде аммонийных солей. У здорового человека количество аммонийных солей, выделяемых с мочой, зависит от диеты: при мясной пище количество выводимого аммиака резко возрастает. Количе-

ство азота, выделяемого с мочой в виде аммиака, является в клинике критерием наличия ацидоза. При патологических изменениях обмена, связанных с обильным образованием кислых продуктов, отмечается резкое возрастание количества выделяемых аммонийных солей.

Для того, чтобы получить истинное представление о выведении кислот и сбережении катионов, суммируют количество выведенного почками аммиака и величину титруемой кислотности мочи, характеризующей избыток кислот над катионами в моче. Бо́льшая часть титруемой кислоты находится в моче в виде кислого монофосфата. Небольшое количество титруемой кислоты зависит от наличия в моче свободных органических кислот — мочевой, молочной, гиппуровой и др. Величина титруемой кислотности мочи за сутки равна 200—400 *мл* децинормального раствора кислоты. Суточное же выделение аммиака равно 300—500 *мл* децинормального раствора аммиака.

Таким образом, отношение выделенного аммиака к титруемой кислотности колеблется от 1,0 до 2,5. Снижение этого коэффициента указывает или на усиленное выделение кислот (как, например, при диабете), или же на понижение способности почек к образованию аммиака. При резкой недостаточности почек этот коэффициент может быть увеличен за счет пониженного выведения кислот и усиленного образования аммиака.

Местом образования аммиака ранее считали печень. Однако Нэш и Бенедикт (Nash a. Benedict, 1921) неопровержимо доказали, что аммиак мочи образуется в почках. Доказательства, приводимые авторами, основаны на том, что кровь почечной вены содержит в 2—3 раза больше аммиака, чем кровь почечной артерии, и что после двухсторонней нефрэктомии содержание аммиака в крови не увеличивается.

Точно так же при поражении почек, сопровождающемся понижением содержания аммиака в моче, содержание аммиака в крови не повышается. Оно также не изменяется при различных условиях, ведущих к повышению содержания аммиака в моче. Так, например, при диабетической коме моча содержит огромное количество аммиака в виде аммонийных солей; при этом содержание аммиака в крови не превышает нормы (0,1 *мг*%). Отношение концентраций аммиака в моче и крови на-

столько велико, что невозможно допустить, что в почке происходит выделение путем фильтрации имеющегося в готовом виде в крови аммиака. Суточное выделение аммиака с мочой значительно превышает все содержание аммиака в крови, проходящей через почки за сутки.

Все сказанное приводит к заключению о секреции аммиака в почках. Вопрос о происхождении аммиака в почках не является окончательно решенным. Ряд авторов полагают, что аммиак образуется в почках путем дезаминирования аминокислот. Нэш и Бенедикт (1921), однако, утверждали, что аммиак образуется из мочевины. В качестве доказательства ими приводился факт наличия реципрокных взаимоотношений между мочевиной и аммиаком при ацидозе, выражающихся в том, что повышение выведения аммиака сопровождается понижением выведения мочевины. Однако повышенное выведение аммиака может идти параллельно с повышенным выведением общего азота при неизменном выведении мочевины. К тому же реципрокные взаимоотношения между аммиаком и мочевиной могут быть скорее объяснены изменениями в межуточном обмене азота, чем прямым гидролизом мочевины. Дезаминирование аминокислот с помощью фермента дезаминоксидазы происходит наиболе активно в почках.

Как было установлено в лаборатории И. П. Павлова (1896), содержание аммиака значительно повышено в крови воротной вены, особенно в v. mesenterica inferior, несущей кровь из сосудов толстых кишок, где аммиак образуется за счет вызываемого бактериями процесса гниения. Печень переводит аммиак в мочевину, в результате чего содержание аммиака в печеночной вене не выше, чем в периферической крови. Путем энтерального введения аммиака невозможно повысить содержание аммиака в крови, а главное — увеличить выведение аммиака почками, так как при этом аммиак проходит через печень, где он превращается в мочевину.

Согласно современным данным, в образовании аммиака участвуют два фермента: глутаминаза, под влиянием которой из глутамина образуется около $^2/_3$ переходящего в мочу NH_3, и α-аминооксидаза, которая освобождает аммиак из α-аминокислот.

Физиологическое значение образования аммиака в почках состоит в нейтрализации кислого содержимого

канальцев. Ацидоз и, в частности, понижение pH крови, перфузируемой через изолированную почку, усиливает процесс аммониообразования. Реакция среды является, таким образом, наиболее важным регулятором процесса образования в почке аммиака.

Повышенное выделение аммиака почками следует за началом ацидоза только через интервал, достигающий нескольких часов или даже дней. Точно так же при прекращении ацидоза повышенное выделение аммиака сохраняется еще в продолжение значительного периода времени, пока не установится нормальное содержание электролитов. Стимулом к образованию и выведению аммиака является понижение щелочного резерва крови и истощение запасов катионов. Это делает понятным наличие взаимосвязи между выведением летучего катиона (аммиака), хлора, бикарбоната, фосфатов и воды.

ГЛАВА XII

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК ПО ПОДДЕРЖАНИЮ ГОМЕОСТАЗА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Воздействия центральной нервной системы на функцию почек передаются непосредственно по эфферентным нервным волокнам и путем рефлекторной регуляции секреции гормонов эндокринных желез, в первую очередь гипофиза и надпочечников, которые рассматриваются как промежуточные звенья в сложнорефлекторных реакциях, регулирующих деятельность почек.

Эти два вида воздействий центральной нервной системы — нервное и нервно-гормональное — находятся в тесном взаимодействии. Согласно Л. А. Орбели (1938), нервный и гуморальный механизмы регуляции «не только не исключают друг друга, они не только существуют параллельно, но они существуют в виде строго уравновешенной координированной взаимодействующей системы регуляционных механизмов». [1]

---

[1] Л. А. Орбели. Лекции по физиологии нервной системы. 1938, стр. 297.

К. М. Быков в своей книге «Кора головного мозга и внутренние органы» указывает на то, что «корковый стимул приводит в действие ряд инкреторных органов, а гормоны в свою очередь оказывают свое действие через кровь на целую систему органов».

Далее К. М. Быков говорит: «Гормон сам по себе не мог бы вызвать ту деятельность, которая необходима в данное время, если бы он не появился в определенный момент в определенном месте, соответственно характеру уже пущенного в ход процесса. Поскольку же образование гормонов зависит от влияний коры мозга, гормональный компонент условнорефлекторного акта является важным участником разыгрывающегося процесса».[1]

Нейрогипофиз и мозговой слой надпочечника, в отличие от других эндокринных желез, могут быть названы «нейрогенными» эндокринными железами (С. В. Аничков, 1950), так как нейрогипофиз является дериватом мозговой ткани и находится в тесной анатомической и функциональной связи с областью гипоталамуса, а мозговой слой надпочечника имеет общее эмбриологическое происхождение с клетками симпатических ганглиев. Секреция гормонов гипофиза и коры надпочечников регулируется центральной нервной системой в соответствии с потребностями организма (Е. Н. Сперанская, 1956).

Значение гормональной регуляции водно-солевого обмена чрезвычайно велико и во многих случаях маскирует и даже полностью заменяет прямую нервную регуляцию почечной деятельности.

А. Г. Гинецинский (1958) при обсуждении вопроса о значении эфферентных нервов для деятельности почек указывает: «Гормональные факторы приобрели преимущественное значение для регуляции функции почек в результате того, что почка эволюционировала в условиях повышения роли этих факторов в поддержании постоянства внутренней среды»[2].

«Эволюционирующее преобладание гормональных факторов над эфферентными нервами отнюдь не противоречит общему принципу, согласно которому центральные части рефлекторных дуг непрерывно услож-

---

[1] К. М. Быков. Избр. произвед., т. II, 1954, стр. 362.

[2] А. Г. Гинецинский и сотр. В сб.: Проблемы эволюции физиологических функций, 1958, стр. 36.

няются по восходящей линии фило- и онтогенетического развития, и функция эффекторов все более подчиняется центральной нервной системе»[1]. А. Г. Гинецинский при этом подчеркивает, что речь идет не о центральных механизмах регуляции почечной деятельности, а лишь о путях, по которым рефлексы управляют функцией почек.

АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Всеобщее признание в настоящее время получил тот факт, что наиболее существенную роль в регуляции водного обмена играет антидиуретический гормон задней доли гипофиза, контролирующий выведение почками воды путем специфического действия на реабсорбционный механизм почечного эпителия.

Задняя доля гипофиза является эндокринной железой, функционирующей рефлекторно под влиянием центральной нервной системы. Она богато иннервирована волокнами от супраоптического и других гипоталамических ядер.

Большинство исследователей объединяют гипоталамус и заднюю долю гипофиза, вследствие общности их происхождения и наличия тесной анатомической связи между ними, в одну общую гипоталамо-гипофизарную систему. К этой системе относят собственно нервную часть гипофиза, часть воронки и среднее возвышение серого бугра. Все эти части богаты секреторными элементами — питуицитами.

Среди нервных клеток ядер гипоталамуса многие исследователи различают секреторные клетки (Е. Шарер и Б. Шарер — E. Scharrer a. B. Scharrer, 1945), хеморецепторы (Финдлей — Findley, 1940) и осморецепторы (Верней — Verney, 1947; Джуэлл — Jewell, 1953, и др.).

В ядрах гипоталамуса обнаружено наличие тех же гормонов, что и в задней доле гипофиза (Мельвил и Хие — Melville a. Hare, 1945). Содержание этих гормонов в ядрах гипоталамуса увеличивается после удаления гипофиза или после перерезки его ножки (Келлер —

---

[1] А. Г. Гинецинский и сотр. В сб.: Проблемы эволюции физиологических функций, 1958, стр. 36.

Keller, 1942): так, экстракты из гипоталамической области у гипофизэктомированных животных обладают бо́льшим действием, чем экстракты у животных с интактным гипофизом.

Л. Я. Пинес (1925) описал пучок нервных волокон, идущих от nucl. supraopticus к гипофизу. Это ядро Л. Я. Пинес предложил назвать nucleus hypophyseus. Волокна,

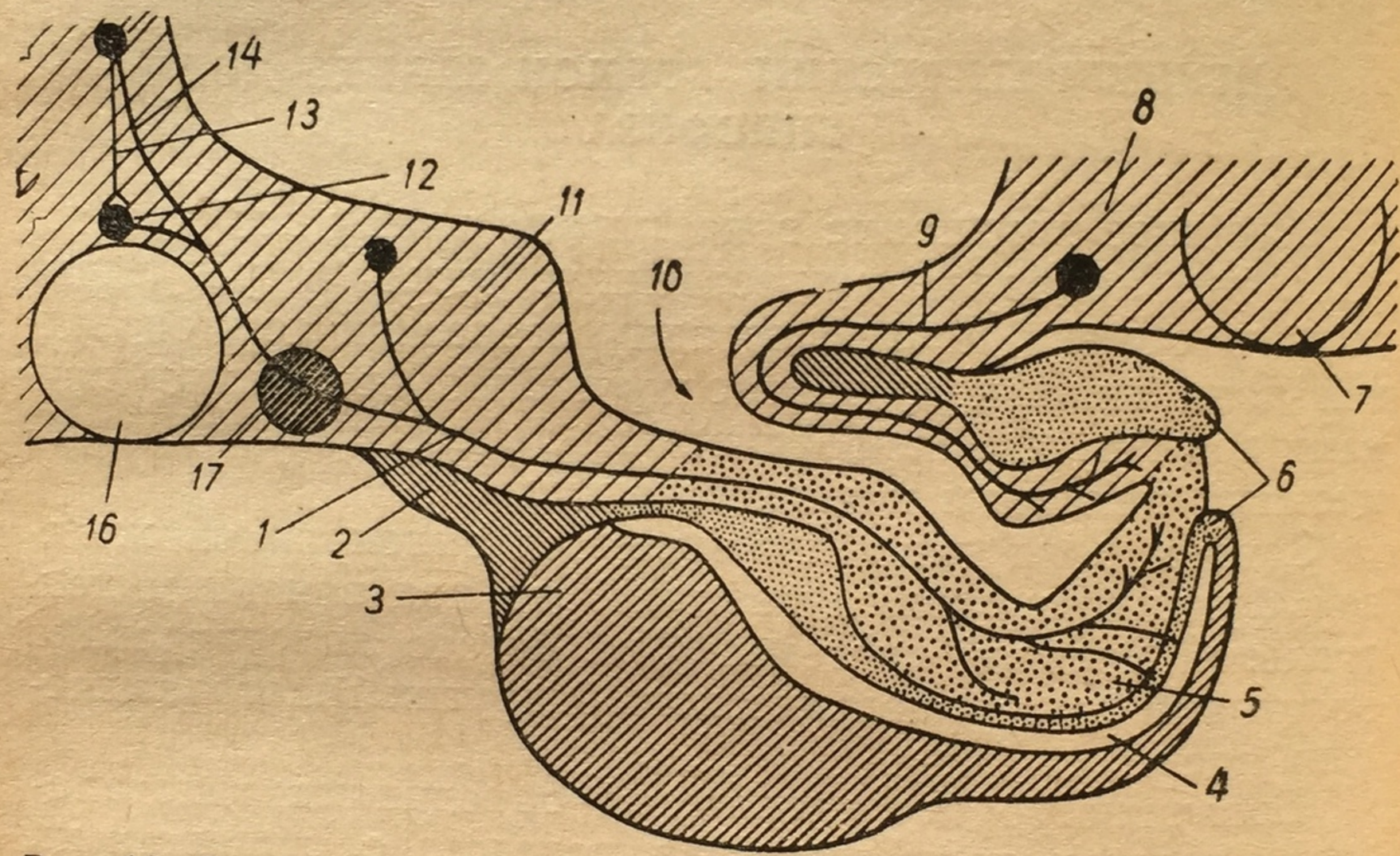

Рис. 16. Схема анатомического строения гипофиза кошки (по Фишеру и сотр., 1935).

1 — супраоптико-гипофизарный путь; *2* — тубелярная часть гипофиза; *3* — передняя доля; *4* — щель; *5* — задняя доля гипофиза; *6* — межуточная доля; *7* — маммилярное тело; *8* — задняя часть гипоталамуса; *9* — туберо-гипофизарный путь; *10* — третий желудочек; *11* — передняя часть гипоталамуса; *12* — супраоптическое ядро; *13* — паравентрикулярно-супраоптический пучок; *14* — паравентрикулярно-гипофизарный путь; *15* — паравентрикулярное ядро; *16* — зрительная плазма; *17* — место повреждения гипоталамической области.

обнаруженные Пинесом, проходят через воронку гипофиза и распространяются по межуточной и задней долям железы. В передней доле имеются нервные сплетения, расположенные интрацеллюлярно, и тонкие перицеллюлярные окончания с пуговчатыми окончаниями около железистых клеток. Это — окончания симпатических волокон, идущих из сплетения сонной артерии и относящихся, по-видимому, к категории секреторных. Супраоптическое ядро, дающее начало верхним волокнам, идущим к задней доле гипофиза, необычайно богато снабжено капиллярами, находящимися в тесном контакте с нервными клетками (рис. 16).

Согласно Фултону, нервные волокна от гипоталамических ядер идут, не прерываясь, до нейрогипофиза и могут быть сопоставлены с преганглионарными симпатическими нервами, иннервирующими мозговой слой надпочечников. Гипофиз получает двойную иннервацию: со стороны гипоталамуса через ножку гипофиза и со стороны шейных симпатических нервов. Симпатическая иннервация задней доли гипофиза давно доказана рядом экспериментальных работ, показывающих, что при раздражении шейных симпатических нервов выделяются гормоны задней доли гипофиза (Уид, Кушинг и Джекобсон — Weed, Cushing a. Jacobson, 1913; В. Н. Шамов, 1916).

Выделение антидиуретического гормона и функционирование задней доли гипофиза зависят от сохранности нервной связи между железой и супраоптическим ядром. При нарушении этой связи задняя доля гипофиза атрофируется. Нарушение его функции при этом выражается в полиурии. Повреждение супраоптического ядра или tractus supraopticohypophyseus вызывает состояние, похожее на несахарное мочеизнурение.

Как показали опыты А. В. Тонких (1949), эффект раздражения шейных симпатических нервов на заднюю долю гипофиза не наблюдается у животных с предварительно перерезанной ножкой гипофиза. На этом основании А. В. Тонких высказывает предположение, что волокна от шейных симпатических узлов достигают задней доли гипофиза не через сонное сплетение, а проходят через гипоталамус, либо направляясь непосредственно к задней доле гипофиза через его ножку, либо действуют не прямо на заднюю долю гипофиза, а через гипоталамические ядра. При этом импульсы от раздражения шейных симпатических нервов возбуждают секреторные клетки ядер гипоталамуса, а выделяющийся при этом секрет этих клеток возбуждает хеморецептивные клетки гипоталамуса, которые в свою очередь посылают возбуждение по нервным волокнам гипофизарного тракта к задней доле гипофиза, вызывая ее деятельность. Наличие такого нейрогормонального звена могло бы объяснить тот длинный скрытый период, который наблюдается в деятельности задней доли гипофиза при раздражении шейных симпатических нервов.

С. В. Аничков и А. А. Белоус (1947) показали, что

ацетилхолин и ганглионарные яды обладают избирательным действием на заднюю долю гипофиза, возбуждая секрецию ее антидиуретического гормона, подобно тому, как они возбуждают секрецию адреналина надпочечниками. Эти данные говорят в пользу взгляда Фултона (1944) о наличии в нейрогипофизе ганглиоподобных синапсов, чувствительных к ганглионарным ядам.

А. А. Белоус (1949) установила, что нейрогипофиз кошки весьма богат ацетилхолином, мало уступая в этом отношении верхнему шейному симпатическому ганглию.

Согласно С. В. Аничкову (1950), избирательная чувствительность нейрогипофиза к ацетилхолину и высокое среднее содержание ацетилхолина в нейрогипофизе говорят в пользу предположения, что задняя доля гипофиза, подобно мозговому слою надпочечника, имеет холинэргическую иннервацию, и что холинорецепторы ее клеток относятся к рецепторам, чувствительным к никотину.

В. В. Закусовым (1938) было показано влияние синокаротидной рефлексогенной зоны на функцию почек. Пикфорд и Уатт (Pickford a. Watt, 1951) установили влияние этой зоны на диурез.

А. А. Белоус (1953) убедительно доказала существование рефлекторной связи между каротидными хеморецепторами и нейрогипофизом. Согласно ее данным, вещества, избирательно возбуждающие каротидные хеморецепторы, как, например, цианистый калий и ацетилхолин, при внутривенном введении уже в малых дозах вызывают задержку водного диуреза, свидетельствующую об усиленной секреции антидиуретического гормона нейрогипофизом. После денервации каротидных синусов эта реакция задержки водного диуреза под влиянием тех же малых доз цианистого натрия и ацетилхолина отсутствует. А. А. Белоус доказала также возможность образования условнорефлекторных связей на основе рефлексов с каротидных клубочков на гипофиз.

В. Н. Черниговский (1960) сообщает, что после удаления каротидных клубочков у крыс наблюдаются закономерные изменения в их пищевом поведении: повышение потребления питьевого раствора и снижение потребления пищевого раствора.

Антидиуретическое вещество может быть выделено из задней доли гипофиза всех позвоночных животных;

оно не идентично вазопрессину и окситоцину. Железы с атрофированной или экстирпированной задней долей (p. nervosa) и сохраненной средней долей (p. intermedia) практически неактивны в отношении почек. Антидиуретический гормон задней доли гипофиза оказывает эффект в малых дозах, типичных для гормонов. Антидиуретическое действие экстрактов задней доли гипофиза проявляется и после денервации, пересадки и изоляции почки.

Старлинг и Верней (Starling, Verney, 1926) установили, что диурез изолированной почки снижается при дополнительном включении в систему сердечно-легочного препарата, кроме изолированной почки, изолированной головы с интактным гипофизом. Эти изменения в диурезе не наблюдаются при включении изолированной головы с разрушенным гипофизом. На этом основании было сделано заключение, что антидиуретический гормон действует непосредственно на почку. Вопреки старым взглядам о преимущественном влиянии питуитрина на ткани в смысле задержки в них воды, по-видимому, следует полагать, что у млекопитающих центр тяжести действия антидиуретического гормона лежит в самой почке.

Антидиуретический гормон не вызывает задержки всасывания воды в желудочно-кишечном тракте. Он тормозит диурез, вызванный приемом воды или внутривенным введением физиологического раствора. Он оказывает специфическое действие на децеребрированных животных, а также на включенную в сердечно-легочный препарат изолированную почку, отделяющую обычно разведенную мочу.

Действие антидиуретического гормона отличается постоянством и может быть легче всего обнаружено по его влиянию на диурез, вызванный приемом определенного количества воды. В соответствующих дозах он может полностью тормозить мочеотделение даже после больших приемов воды и вызвать таким образом разведение крови, сопровождающееся явлениями «водной интоксикации». Задержка выведения воды длится от 2 до 10 *ч* в зависимости от дозы гормона. Действие антидиуретического гормона у человека и других млекопитающих заключается в повышении канальцевой реабсорбции воды. Влияние на фильтрацию не является постоянным и

зависит, по-видимому, от действия на кровообращение другого гормона задней доли гипофиза — вазопрессина.

Антидиуретический гормон оказывает влияние и на нормальное выведение мочи. Введение питуитрина у ненаркотизированных животных вызывает заметное снижение диуреза в течение многих часов. При низком исходном диурезе антидиуретический эффект отсутствует.

Механизм действия антидиуретического гормона. В представленной выше (гл. X) теории Вирца (1953) о механизме образования гипертонической мочи не хватало одного существенного звена: объяснения механизма действия антидиуретического гормона на проницаемость стенок дистальных канальцев и собирательных трубок почек. А ведь от изменения их проницаемости зависит образование из одного и того же гипотонического канальцевого содержимого, поступающего из петель Генле в дистальные канальцы, концентрированной или разведенной мочи.

Это недостающее звено было успешно заполнено исследованиями А. Г. Гинецинского и группы сотрудников (А. Я. Бройтман, Л. Н. Ивановой, М. Г. Закс и Л. К. Титовой, 1954, 1958, 1959).

Большинство исследователей согласно с тем, что факультативная дистальная реабсорбция воды представляет собой процесс пассивной диффузии воды в результате осмотического градиента между гиперосмотической интерстициальной жидкостью области папиллы и гипотонической канальцевой жидкостью в дистальных канальцах и собирательных трубках.

А. Г. Гинецинский и сотрудники исходили из положения, что процесс факультативной реабсорбции воды осуществляется не через эпителиальные клетки дистальных канальцев, а основан на повышении проницаемости межклеточных прослоек, цементирующих эпителий дистальных канальцев и собирательных трубок.

А. Г. Гинецинский, А. Я. Бройтман и Л. Н. Иванова (1954) обнаружили в моче человека и животных фермент гиалуронидазу. При этом было установлено, что гиалуронидазная активность мочи находится в зависимости от размера мочеотделения, падая после водной нагрузки по логарифмической кривой.

В дальнейшем эти данные были подтверждены и детализированы в работе А. Г. Гинецинского и Л. Н. Ива-

новой (1958), изучившими влияние водноосмотической нагрузки и питуитрина на гиалуронидазную активность мочи. Было показано, что малый диурез сопровождается высокой гиалуронидазной активностью мочи, свидетельствующей об интенсивности отделения гиалуронидазы эпителиальными клетками собирательных трубок под влиянием антидиуретического гормона при состоянии антидиуреза.

При большом же диурезе (при водной нагрузке) гиалуронидазная активность мочи резко снижается, что говорит о подавлении секреции гиалуронидазы в результате снижения секреции антидиуретического гормона при водном диурезе.

Согласно данным Рольхеузера (Rohlhäuser, 1956), мукополисахариды встречаются по всей длине нефрона. Особенно же интенсивно они окрашиваются в области собирательных трубок, в которых А. Г. Гинецинский, М. Г. Закс и Л. К. Титова (1958) и М. Г. Закс и Л. К. Титова (1959) обнаружили с помощью гистохимических методов исследования наличие гиалуроновой кислоты, для дифференцировки которой служит метод метахромазии при окраске толуидиновым синим.

На высоте водного диуреза, когда секреция антидиуретического гормона понижена, эпителиальные элементы собирательных трубок сцементированы межклеточными прослойками, окрашенными в красно-фиолетовый цвет. Такую же метахромазию обнаруживает соединительнотканная основа канальцев. При дегидратации же или непосредственно после введения питуитрина Р картина резко изменяется: клетки утрачивают бо́льшую часть цитоплазмы, и ядра выпячиваются в просвет в результате полного расплавления и отторжения апикальных концов протоплазмы.

Авторы на основании этого приходят к выводу, что под влиянием антидиуретического гормона эпителий собирательных трубок начинает секретировать по апокриновому типу, теряя при этом значительную часть своей цитоплазмы. Через 30 *мин* после введения гормона мукополисахаридные соединения полностью исчезают. Под влиянием гиалуронидазы резко повышается проницаемость основного вещества соединительной ткани почки, благодаря чему значительно облегчается факульта-

тивная реабсорбция воды в дистальных канальцах и собирательных трубках.

Процессы, развивающиеся при длительном лишении животного воды, принципиально сходны с теми, что имеют место после введения питуитрина.

Введение воды дегидратированному животному вызывает быстрое обратное развитие всех изменений. Через час структура канальцев приближается к состоянию, характерному для почки гидратированного животного.

Авторы делают заключение, что под влиянием антидиуретического гормона эпителиальные клетки собирательных трубок выделяют фермент гиалуронидазу, который оказывает деполимеризующее действие на гиалуроновые комплексы, входящие в межклеточный цемент и основную мембрану канальцев. В результате этого стенки собирательных трубок делаются проницаемыми для воды и гипотоническое содержимое трубок по осмотическому градиенту переходит в интерстициальную жидкость области папиллы, подвергаясь факультативной реабсорбции.

Т. В. Крестинская (1961) показала, что под влиянием питуитрина в большинстве эпителиальных клеток начальных отделов собирательных трубок, расположенных в мозговых лучах, имеет место отчетливая апокриновая секреция. Апикальные концы клеток имеют расплывчатые, как бы разрыхленные контуры. Местами видно отторжение всего апикального полюса клетки в просвет трубки. В ряде сецернирующих клеток, в их апикальной части можно видеть перераспределение и усиленное образование довольно крупных, компактно расположенных гранул рибонуклеиновой кислоты.

Через 30 *мин* после введения питуитрина в основании и средней части сосочка уже не видно сецернирующих клеток в эпителии собирательных трубок. Содержание рибонуклеиновой кислоты в цитоплазме этих клеток значительно выше, чем в соответствующих отделах трубок гидратированных животных. Представление о том, что в состав секрета, отделяемого эпителием собирательных трубок, входит фермент гиалуронидаза, получает, по мнению автора, новое косвенное подтверждение.

Таким образом, механизм действия антидиуретического гормона в почках млекопитающих, по данным

А. Г. Гинецинского и сотрудников (1958), заключается в том, что антидиуретический гормон стимулирует секрецию гиалуронидазы эпителием конечных отделов дистальных канальцев и собирательных трубок. Этот энзим деполимеризует межклеточно расположенные гиалуроновые комплексы, вследствие чего создаются условия для диффузии воды по осмотическому градиенту из просвета канальца в интерстициальную жидкость.

А. Г. Гинецинский и В. Ф. Васильева (1961) установили, что аскорбиновая кислота, являющаяся ингибитором гиалуронидазы, вызывает резкое увеличение диуреза (в 5 раз). На основании определения концентрационного индекса инулина при введении аскорбиновой кислоты авторы приходят к выводу, что полиурическая реакция на аскорбиновую кислоту обусловлена резким уменьшением факультативной реабсорбции воды. Аналогичный эффект вызывало и введение гепарина. Одновременно авторами было обнаружено, наряду с полиурическим, также и натриуретическое действие аскорбиновой кислоты. Концентрация натрия в моче не только не падала соответственно увеличению диуреза, но даже повышалась. Эффект аскорбиновой кислоты является специфическим и, по мнению авторов, связан с ее антигиалуронидазным действием.

ГОРМОН КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ — АЛЬДОСТЕРОН

Кора надпочечников секретирует спектр стероидов с различным биологическим действием. На одном конце спектра находится кортизол или кортикостерон, активный по отношению к белковому и углеводному обмену и относительно слабый по отношению к электролитам. На противоположном конце спектра находится альдостерон, активный в отношении регуляции электролитов и оказывающий при нормально секретируемых количествах ничтожное действие на углеводный обмен.

Альдостерон является натуральным гормоном клубочковой зоны коры надпочечников. Обнаружение в аморфной фракции экстрактов надпочечников активного по отношению к электролитам вещества, выделение Луитшером и Джонсоном (Luetscher a. Johnson, 1954) из мочи человека вещества, активно задерживающего Na^{+}, и выделение Симсоном, Тайтом и сотр. (Simpson, Tait

a. oth., 1953) кристаллического альдостерона — составляют блестящую главу в исследованиях кортикостероидов. С идентификацией альдостерона и разработкой микрометодов по определению стероидов в биологических жидкостях стал возможен прогресс в изучении роли альдостерона в водно-солевом обмене (Фаррел — Farrell, 1958).

При аддисоновой болезни или после двусторонней адреналэктомии альдостерон не обнаруживается в моче, а избыточное количество $Na^{\cdot}$ и эквивалентное количество воды выделяются мочой. Это обстоятельство указывает на надпочечниковое происхождение альдостерона, что подтверждается синтезом его in vitro тканью коры надпочечника (Джироуд, Стаченко и Веннинг — Giroud, Stachenko a. Venning, 1956).

Действительное количество альдостерона, секретируемое надпочечниками, точно не установлено. Айрес, Гаррод, Симсон и Тайт (Ayres, Garrod, Simpson a. Tait, 1957) указывают на то, что величина суточной секреции альдостерона равна 170—190 *μг*, в то время как суточное выделение альдостерона с мочой у человека (при соблюдении обычной диеты, физической нагрузки и температурных условий) равно всего 5—10 *μг*.

Изучение альдостерона вызывает особый интерес, так как он секретируется в высокоактивных количествах у всех видов обследованных млекопитающих и его секреция находится в зависимости от количества содержащегося в теле натрия и тем самым он принимает прямое участие в регуляции обмена натрия.

На основании экспериментальных данных установлено, что альдостерон является истинным гормоном солевого обмена (Гросс — Gross, 1960). Гиперсекреция альдостерона приводит к повышенной канальцевой реабсорбции $Na^{\cdot}$ и, следовательно, к удержанию $Na^{\cdot}$ в теле, к увеличению объема внеклеточной жидкости тела и образованию отеков, а также к повышенной экскреции $K^{\cdot}$ и резкому снижению содержания калия в теле.

D, *L*-альдостерон в дозе 150 *μг/кг* в сутки заметно снижает выделение $Na^{\cdot}$ и повышает выделение $K^{\cdot}$ у адреналэктомированных крыс. При водном диурезе и при изотоническом солевом диурезе достаточно в 20 раз

меньшей дозы *D*, *L*-альдостерона, чтобы оказать натрийудерживающее действие у адреналэктомированных крыс (Г. Петерс — Peters, 1959). Однако упомянутой высокой дозы альдостерона недостаточно, чтобы вызвать у интактных крыс стойкое удерживание натрия; оно проявляется только через трехдневное и не более чем через десятидневное введение альдостерона. При свободном приеме пищи, воды и 0,9%-ного раствора NaCl альдостерон тормозит выделение $Na^{\cdot}$ только у адреналэктомированных, а не у интактных крыс. За торможением выделения $Na^{\cdot}$ следует самоограничение приема раствора NaCl (Г. Петерс, 1959).

У адреналэктомированных собак повышенное выделение $Na^{\cdot}$ с мочой снижается и нормализуется с помощью альдостерона. Однако эти дозы недостаточны для того, чтобы оказать калиуретическое действие (Гросс и Джайзл — Gross a. Gysel, 1954).

У человека, страдающего аддисоновой болезнью, альдостерон оказывает нормализующее действие на выделение $Na^{\cdot}$ в моче. При одинаковой дозировке альдостерона действие его сильнее при внутримышечном введении, чем при внутривенном; слабое действие оказывает пероральная дача. Как и у собаки, дозы, тормозящие выделение $Na^{\cdot}$ у человека, оставляют без изменения выделение $K^{\cdot}$. У интактного человека, так же как у мышей и собаки, требуются большие дозы альдостерона, чтобы вызвать задержку $Na^{\cdot}$. Но даже эти большие дозы не вызывают существенного изменения выделения $K^{\cdot}$. При введении более высоких доз альдостерона в течение многих дней можно у здорового человека вызвать преходящую значительную задержку $Na^{\cdot}$ и воды с повышением веса тела. Особый интерес представляет тот факт, что у здорового человека продолжительное введение в течение более 10 дней постоянных высоких доз альдостерона вызывает задержку $Na^{\cdot}$ и прибавление веса только в первые 5 дней, в последующие же дни введения альдостерона ранее задержанные $Na^{\cdot}$ и вода выделяются. Повышение же выделения $K^{\cdot}$ сохраняется все время нагрузки (Огаст, Нельсон и Торн — August, Nelson a. Thorn, 1958).

Такое же явление наблюдается у больных аддисоновой болезнью и адреналэктомированных людей, но отсутствует у отечных больных (Огаст и Нельсон, 1959).

Широкое распространение получило представление о том, что альдостерон оказывает свое действие, стимулируя определенные энзиматические реакции. Так, Бурне и Малати (Bourne a. Malaty, 1953) установили, что интенсивность процессов дегидрирования, осуществляемых янтарной кислотой, усиливается под влиянием гормонов коры надпочечника и ослабевает после адреналэктомии.

Ю. В. Наточин, Т. В. Крестинская и А. А. Бронштейн (1961) показали, что у адреналэктомированных животных наблюдается значительное снижение активности сукциндегидразы во всех канальцах нефрона. Различия между проксимальным и дистальным канальцами нивелируются.

Последствия адреналэктомии компенсируются введением дезоксикортикостеронацетата (в течение 4 дней). Действие гормона выражалось в резком усилении интенсивности дегидрирования янтарной кислотой в дистальных извитых канальцах. Авторы приходят к заключению о преимущественной локализации действия минералкортикоидов, регулирующих реабсорбцию натрия, в дистальной части нефрона.

Роль юкстагломерулярного аппарата. Хартрофт и Хартрофт (P. M. Hartroft a. W. S. Hartroft, 1952), изучая изменения околоклубочкового (юкстагломерулярного) аппарата почек у мышей при различных условиях диеты и под влиянием кортикального гормона дезоксикортикостерона, установили поразительный факт, что околоклубочковые (юкстагломерулярные) клетки становятся более многочисленными и более богатыми зернистостью при ограничении приема мышами хлористого натрия и, наоборот, содержат меньше зерен, когда мыши получают избыток хлористого натрия. Находка Хартрофта и Хартрофта согласуется с фактором Дьюнихью (Dunihue, 1949), что клетки юкстагломерулярного аппарата делаются более зернистыми у адреналэктомированных животных, так как кора надпочечника через некоторые свои гормоны контролирует обмен натрия.

П. Хартрофт и В. Хартрофт высказали предположение, что кортикальные гормоны оказывают свое влияние на юкстагломерулярный аппарат не прямо, а через посредство NaCl.

Таким образом, околоклубочковый (юкстагломерулярный) аппарат почек, по современным воззрениям, влияет не только на общее кровяное давление путем секреции гормона ренина при нарушении почечного кровотока. Тот факт, что образование гранул находится под влиянием изменений в приеме NaCl, говорит о том, что околоклубочковый (юкстагломерулярный) аппарат связан также и с регуляцией баланса электролитов. Благодаря интимному контакту эпителиальной пластинки с содержимым дистального канальца на юкстагломерулярный аппарат может оказать свое воздействие концентрация хлористого натрия как канальцевой жидкости, так и крови.

Рефлекторная секреция альдостерона и регуляция натриуреза. В настоящее время установлено, что центральная нервная система влияет определенным образом на деятельность коры надпочечников. Однако эти рефлекторные влияния сказываются не прямо на кору надпочечников, а через посредство нервно-гормонального аппарата — гипоталамуса и передней доли гипофиза.

Рефлекторная секреция коры надпочечников является важным компонентом общей защитной реакции на чрезвычайное воздействие среды (stress). Такая реакция сохраняется после денервации надпочечников, но полностью прекращается после нарушения нервных связей гипофиза. Передняя доля гипофиза в ответ на рефлекторные воздействия отделяет специальный адренокортикотропный гормон (АКТГ), стимулирующий секрецию коры надпочечника. Сам АКТГ непосредственно на какие-либо обменные процессы в организме не влияет, но он стимулирует кору надпочечников, повышая образование в ней гормонов.

Секреция адренокортикотропного гормона возбуждается не только прямым нервно-рефлекторным путем, но и нервно-гормональным путем через посредство адреналина. Введение адреналина вызывает секрецию коры надпочечника только при наличии гипофиза. У гипофизэктомированного животного введение адреналина не вызывает никаких признаков стимуляции коры надпочечника.

В. Р. Слободской и Р. Л. Коварская (1956) установили, что введение адренокортикотропного гормона (АКТГ) существенно влияет на минеральный обмен в

организме, вызывая значительное повышение натрия и хлора в сыворотке крови и выраженное падение содержания калия и фосфора. Эти изменения авторы объясняют соответствующим повышением выделения кортикоидов в результате введения АКТГ.

Н. В. Михайлова (1955) установила, что быстрое выделение АКТГ под влиянием таких воздействий, как ожог или электрическое раздражение, осуществляется рефлекторно.

Такие же воздействия на денервированную конечность не вызывают поступления АКТГ. Следовательно, быстрая мобилизация АКТГ из передней доли гипофиза под влиянием неблагоприятных воздействий осуществляется при участии центральной нервной системы. Автором представлены также доказательства, что осуществление биологического действия АКТГ в организме находится под контролем высших отделов центральной нервной системы. Н. В. Михайлова (1956) установила факт условнорефлекторного выделения АКТГ из гипофиза, получив условнорефлекторное снижение аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

Вопрос о непосредственном влиянии центральной нервной системы на функцию коры надпочечников остается до сих пор мало изученным. До недавнего времени отрицалась какая-либо связь периферических нервов с корой надпочечников, так как полагали, что нервы, идущие к надпочечнику, проходят через корковое вещество, не разветвляясь, и дают нервные окончания только в мозговом веществе. Однако Г. А. Коблов (1953) получил доказательства наличия нервных окончаний в коре надпочечников, а В. И. Ильина (1946) нашла, что денервация надпочечников оказывает некоторое влияние на ее кору, вызывая в ней дегенерацию отдельных клеток, изменение свойств их ядер.

Попытки Ю. А. Панкова (1956) получить ответ на вопрос о непосредственном влиянии центральной нервной системы на секреторную деятельность коры надпочечников путем электрического раздражения чревного нерва в остром опыте не дали пока убедительных результатов, так как, по словам автора, наркоз и хирургическая операция сами по себе вызывают такое резкое усиление секреции гормонов коры надпочечников, что можно предположить, что дальнейшее ее усиление при

раздражении чревного нерва становится невозможным. Даже введение АКТГ в таких условиях практически не изменяет секреции кортикостероидов. Наблюдавшееся повышение скорости секреции кортикоидов при раздражении чревного нерва объясняется автором увеличением скорости кровотока через надпочечники.

Наиболее важным открытием в физиологии коры надпочечников является концепция, выдвинутая Дином и Грипом (Dean a. Greep, 1947) и экспериментально доказанная Фаррелом (1959), о независимости величины секреции двух классов стероидов: альдостерона и кортикостерона. Фаррел приводит анатомическое обоснование этой концепции фактом избирательной гипертрофии клубочковой зоны коры надпочечника при состоянии натриевого истощения. Согласно Фаррелу, клубочковая зона коры надпочечника может рассматриваться как отдельное эндокринное образование, отличающееся как анатомически, так и функционально от внутренних зон коры надпочечника. При этом, по Фаррелу, регуляция деятельности клубочковой зоны осуществляется независимо от гипофизарного адренокортикотрофина (АКТГ), регулирующего деятельность внутренних зон коры надпочечника.

В области ствола мозга, по Фаррелу (1958), обнаружен центр, регулирующий секрецию альдостерона. Этот центр реагирует на уровень электролитов в крови, действующих или гуморально непосредственно на центр или рефлекторно через посредство хеморецепторов (рис. 17).

В дальнейших исследованиях Фаррел (1960) представил ряд доказательств, что шишковидная железа (эпифиз) или тесно прилегающие к ней образования играют важную роль в регуляции секреции альдостерона через посредство выделяемого ими гормона, названного Фаррелом адреногломерулотрофином.

Флеминг и Фаррел (Flemming, Farrell, 1956) полагают, что связь между центральной нервной системой и корой надпочечника осуществляется скорее всего гуморальным путем, а не по нервным проводящим путям, так как величина секреции альдостерона у собаки с пересаженными или денервированными надпочечниками выше, чем у контрольной собаки с нормально иннервированными надпочечниками. Секреция альдостерона —

гормона коры надпочечников — находится в зависимости от химического раздражителя — количества содержащегося в теле $Na^{\cdot}$. Бедная натрием диета повышает заметно содержание альдостерона в венозной крови надпочечника собаки. Это не сопровождается повышением содержания альдостерона в плазме крови общего круга кро-

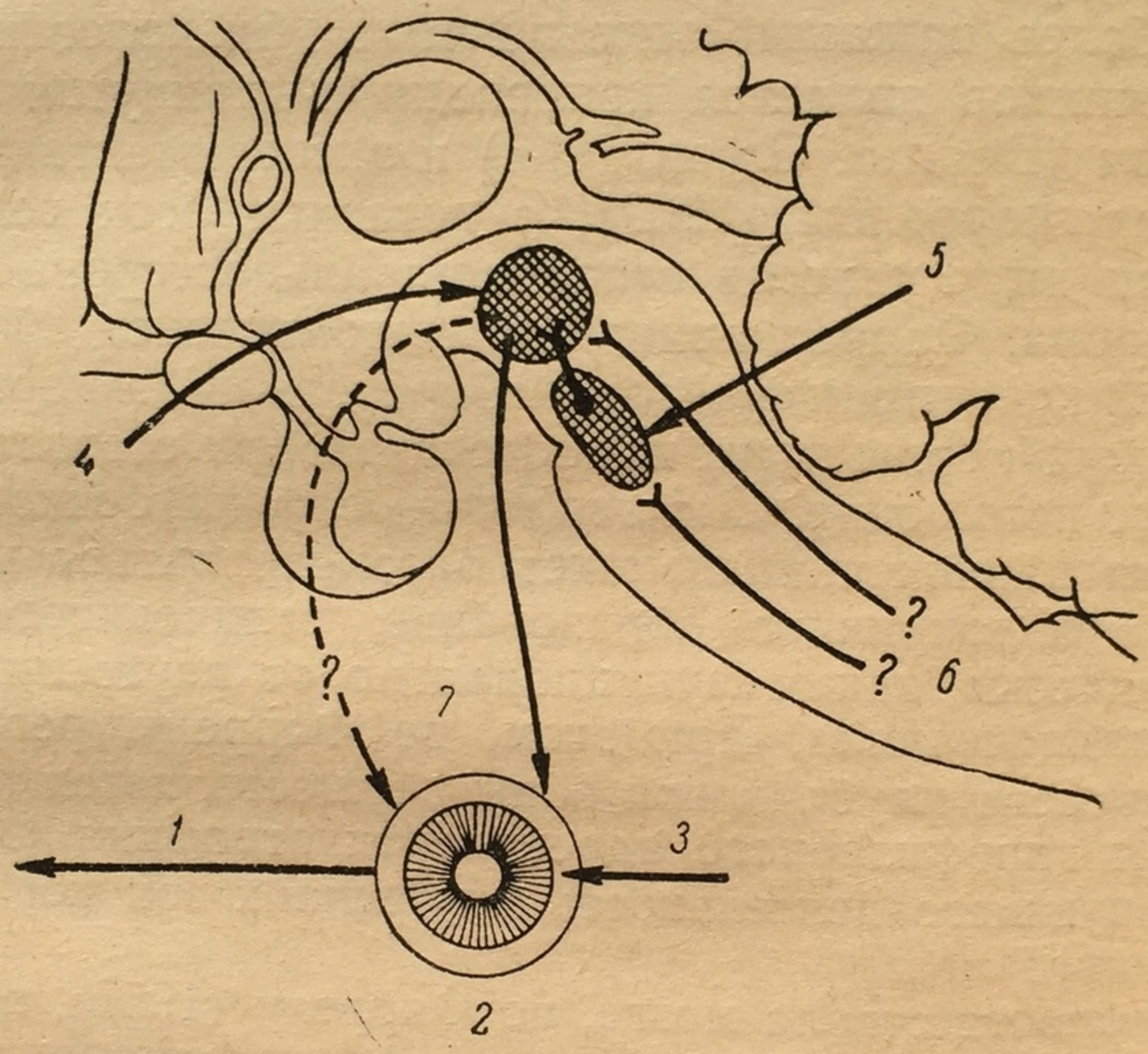

Рис. 17. Нейроэндокринный механизм регуляции секреции альдостерона (по Фаррелу, 1958).

1 — надпочечник; *2* — клубочковая зона; *3*— альдостерон; *4* — центр, регулирующий секрецию альдостерона; *5* — тормозящая зона; *6* — периферические рецепторы; *7* — гломерулотрофин или адреногломерулотрофин.

вообращения и выделения альдостерона мочой (Рознегл и Фаррел — Rosnagle, Farrell, 1956). При длительно продолжающемся низком приеме натрия у человека (а также у собаки и крысы) повышение секреции альдостерона отражается и на повышенном выделении альдостерона мочой (Симсон и Тайт — Simpson, Tait, 1956). У здоровых, а также у некоторых групп больных людей отмечается обратная зависимость между выведением альдостерона и натрия в моче.

Альдостерон не удается обнаружить в моче, если количество натрия, потребляемое в сутки, превышает 450 *мэкв* (Малроу, Либерман, Джонсон и Луитшер — Lieberman, Johnson, Luetscher, 1956).

Согласно Торну, Россу, Кребе и Вант-Гоффу (Thorn, Ross, Crabbé a. Vant-Hoff, 1957), кора надпочечников в норме секретирует небольшое количество натрий-экскретирующего гормона, который препятствует действию альдостерона на почечные канальцы. Действие этого гормона не проявляется при секреции альдостерона в количестве, эквивалентном суточной экскреции 10 *μг* альдостерона. Не исключено, что альдостерон не является единственным натрийудерживающим гормоном, секретируемым корой надпочечников.

Хотя у здоровых людей альдостерон и не является, по-видимому, единственным фактором, обусловливающим повышение канальцевой реабсорбции $Na^{\cdot}$ в ответ на ограничение потребления $Na^{\cdot}$, у лиц, страдающих аддисоновой болезнью, доказана необходимость введения альдостерона для нормализации выделения $Na^{\cdot}$ мочой. Росс (Ross, 1959) предлагает рассматривать действие альдостерона как разрешающее (permissive), по Инглю (Ingle, 1954), способствующее адаптации почечных канальцев к гомеостатическим требованиям организма.

Концентрация $Na^{\cdot}$ в плазме не оказывает прямого влияния на величину секреции или экскреции альдостерона (Бартер — Barter, 1956). Гипонатриемия, зависящая от разведения крови в результате водной нагрузки и ведения вазопрессина (антидиуретина), сопровождается снижением уровня экскреции альдостерона (Бек, Дайренфурт, Джироуд, Веннинг — Beck, Dyrenfurth, Giroud, Venning, 1955). Хотя некоторые данные и говорят о том, что повышенный прием калия или повышение концентрации $K^{\cdot}$ в крови прямо или косвенно ведут к увеличению экскреции альдостерона, однако при прямых измерениях величины секреции альдостерона в надпочечниковой венозной крови, проведенных Рознеглом и Фаррелом (1956), не было обнаружено заметных изменений в секреции альдостерона при приеме собаками повышенного количества калия в пище или при внутривенном введении KCl за 90 *мин* до взятия пробы надпочечниковой венозной крови.

Так как недостаток натрия в пище повышает секрецию альдостерона не прямо в результате снижения содержания $Na^{\cdot}$ в плазме крови, возникает вопрос, каким путем возбуждается повышенная секреция альдостерона

надпочечниками. Гипофиз, по-видимому, не участвует в этом возбуждении. Регуляция должна исходить из системы рецепторов, воспринимающих или количество всасываемого в желудочно-кишечном тракте натрия, или общее содержание натрия в организме, или же количество выделяемого почками натрия.

Г. Петерс (Peters, 1960) высказывается в пользу последнего допущения, так как в патологических состояниях секреция альдостерона находится в обратных отношениях с выделением натрия почками еще до того, как содержание натрия в организме существенно изменяется.

Отсутствие корреляции между экскрецией альдостерона и концентрацией $Na^{\cdot}$ в крови говорит о том, что осмотическое давление плазмы крови не является фактором, регулирующим секрецию альдостерона. К этому заключению приводят измерения осмомолярности плазмы крови и экскреции альдостерона при различных состояниях вторичного гиперальдостеронизма (гл. XV), проведенные Вульфом, Кочореком и Бачборном (Wolf, Koczorek, Buchborn, 1958).

Новейшие исследования показали, что барорецепторы в правом предсердии и полых венах, а также в левом желудочке и аорте, реагирующие на соответствующие изменения давления крови в полостях сердца и сосудов, являются источником афферентных импульсов, вызывающих рефлекторное изменение секреции гормона коры надпочечника — альдостерона, регулятора процесса почечной канальцевой реабсорбции натрия (см. стр. 125).

ГЛАВА XIII

РЕФЛЕКТОРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Важнейшим условием гомеостаза «внутренней среды» является поддержание физико-химического постоянства жидкостей тела, а именно постоянства осмотического

давления (изоосмос), ионного состава (изотония) и концентрации водородных ионов (изогидрия) (см. гл. XI). К этому следует добавить поддержание постоянства объема жидкостей тела (изоволения).

На страже гомеостаза жидкостей тела стоят многочисленные интероцептивные безусловные и условные рефлексы, берущие начало в различных органах и тканях. Из них наибольшее биологическое значение имеют осморегулирующий рефлекс, призванный охранять постоянство осмотического давления жидкостей тела, и рефлекс, регулирующий постоянство объема жидкостей тела, которые вызываются стимуляцией многочисленных интерорецепторов: осморецепторов, хеморецепторов и барорецепторов, имеющихся в сосудистой системе и в тканях.

Осморегуляция. Под осморегуляцией понимают совокупность процессов, призванных охранять постоянство осмотического давления (изоосмос и изотонию) крови и других жидкостей тела при угрозе гипотонии, в результате избыточного поступления воды или потери солей, а также при угрозе гипертонии, в результате избыточного поступления солей или потери воды.

В тканях человека постоянно вырабатываются осмотически активные продукты обмена, причем их образование резко возрастает при усилении функциональной деятельности тканей. Поэтому интерстициальная жидкость обладает более высоким и менее постоянным осмотическим давлением, чем кровь. Из интерстициальной жидкости активные продукты тканевого обмена поступают в венозную кровь, которая имеет несколько более высокое осмотическое давление, чем артериальная кровь. Это увеличение осмотической концентрации особенно заметно в венах печени — органа с очень интенсивным обменом. Таким образом, постоянство осмотического давления крови непрерывно нарушается поступлением осмотически активных продуктов тканевого обмена.

Основным осморегуляторным аппаратом, стоящим на страже константности осмотического давления крови и всего организма человека, являются его выделительные органы, в первую очередь почки.

Для наглядного представления о роли почек в осморегуляции Уэссон и Энслоу (1952) предложили ввести

два показателя: коэффициент осмотического очищения (C_{osm}) и коэффициент очищения «свободной» воды (C_{H_2O}). Коэффициент осмотического очищения (C_{osm}) представляет собой произведение отношения осмотического давления мочи (U_{osm}) и плазмы крови (P_{osm}) на минутный объем мочеотделения (v).

$$C_{osm} = \frac{U_{osm}}{P_{osm}} \cdot v \qquad (в\ мл/мин).$$

Осмотическое давление мочи и крови определяется по снижению точки замерзания (в сотых долях градуса, деленных на 1,86), по методу, описанному Уэссоном (1948) с помощью термистра.

Коэффициент осмотического очищения представляет собой изоосмотический эквивалент (в *мл/мин*) всех выведенных с мочой осмотически активных веществ; иначе говоря, он равен объему воды, требующемуся для содержания растворенных веществ мочи в изоосмотическом по отношению к плазме растворе.

Коэффициентом очищения «свободной воды» (C_{H_2O}) Уэссон и Энслоу обозначили разность между минутным мочеотделением (v) и коэффициентом осмотического очищения:

$$C_{H_2O} = v - C_{osm} \qquad (в\ мл/мин).$$

Этот коэффициент представляет собой отрицательную величину, обозначащую количество свободной воды, которое дополнительно реабсорбируется в дистальном канальце из изоосмотической канальцевой жидкости при образовании концентрированной гипертонической мочи.

При отделении гипертонической мочи (у грудных детей и у амфибий), когда моча разведена ниже изоосмотического состояния, коэффициент очищения «свободной воды» представляет собой положительную величину, обозначающую количество свободной воды, которое должно быть прибавлено к изоосмотической канальцевой жидкости для ее превращения в гипотоническую мочу.

Гипотоническая моча образуется путем дополнительного отнятия от изоосмотической канальцевой жидкости некоторого количества осмотически активных веществ (реабсорбции натрия). Это количество обозначается как «осмотический эквивалент», определяемый в

миллиосмолях в минуту по произведению осмотического давления плазмы (P_{osm}) на коэффициент очищения «свободной воды» (C_{H_2O}).

$$\text{Осм. экв.} = P_{osm} \cdot C_{H_2O} \qquad \textit{(в мосмолях/мин)}$$

Осморегулирующий рефлекс. У взрослых животных и у людей осморегулирующий рефлекс осуществляется главным образом путем изменения канальцевой реабсорбции, а не клубочковой фильтрации. При этом непременным звеном в осморегулирующем рефлекторном акте является секреция антидиуретического гормона гипофизом.

Понижение осмотического давления в тканях в результате приема воды рефлекторно через тканевые осморецепторы вызывает торможение секреции антидиуретического гормона гипофизом, что, в свою очередь, приводит к ограничению регулируемой (факультативной) реабсорбции и к увеличению диуреза.

Повышение осмотического давления в тканях в результате более или менее продолжительного лишения животного воды вызывает через тканевые осморецепторы рефлекторное усиление секреции антидиуретического гормона гипофизом, что в свою очередь приводит к повышению факультативной реабсорбции и к ограничению мочеотделения.

Изменения мочеотделения в обоих случаях восстанавливают через некоторый период времени исходную величину осмотического давления тканей и крови.

Осморецепторы. Среди интерорецепторов сосудистой системы и тканей имеются осморецепторы, раздражаемые изменением осмотического давления жидкостей тела. О месте расположения осморецепторов шла продолжительная дискуссия. Было высказано предположение, что задняя доля гипофиза или нервные клетки супраоптического ядра стимулируются изменениями в составе омывающей их крови и оказывают в результате этих стимуляций соответствующий эффект на секрецию антидиуретического гормона задней доли гипофиза. Это предположение основано на исследованиях Вернея (1947), установившего, что введение в изолированную общую сонную артерию гипертонического раствора хлористого натрия приводит к торможению диуреза. Это

торможение, по мнению Вернея, является результатом возбуждения расположенного в гипоталамусе осморецепторного механизма, рефлекторно повышающего секрецию антидиуретического гормона. Только этой области Верней приписывает способность к осморецепции. Этой же точки зрения на исключительную локализацию осморецепторов в гипоталамической области придерживаются многие зарубежные исследователи (Андерсон, 1956).

Е. А. Борщевская (1945) в лаборатории К. М. Быкова, изучая регуляцию водного обмена на собаках с изолированной кишечной петлей, сохраняющей нервную связь с организмом и перфузируемой рингер-локковским раствором, установила, что изменения давления, химического состава, а также осмотического давления в перфузионной жидкости являются раздражителями для интерорецепторов кишечника, рефлекторно изменяющими дыхание и кровообращение. Этими опытами было доказано наличие в кишечнике среди других интероцепторов также и специальных осморецепторов, возбуждаемых изменением осмотического давления крови и тканей.

Л. К. Великанова (1955) в лаборатории А. Г. Гинецинского, подтвердив данные Вернея о том, что введение в сонную артерию гипертонических растворов 2,5—3,0%-ного NaCl вызывает значительное торможение диуреза, в дальнейшем показала, что эффект торможения диуреза при внутрикаротидном введении гипертонического раствора можно получить только на фоне малого или среднего диуреза (в пределах 0,5 *мл/мин* на 1 $м^2$ поверхности тела). При более высоком диурезе, вызванном водной нагрузкой, антидиуретический эффект введения гипертонического раствора в сонную артерию полностью отсутствует. Автор объясняет этот факт противоположными влияниями, оказываемыми на осморегулирующие центры водной нагрузкой и внутрикаротидным введением гипертонического раствора. В обычных условиях водного баланса внутриартериальное введение 3%-ного NaCl оказывалось достаточным, чтобы вызвать рефлекторное повышение секреции гипофизом антидиуретического гормона. В условиях же водной нагрузки, вызывающей понижение осмомолярной концентрации в тканях, возникают афферентные импульсы, идущие от осмо-

рецепторов всех тканей организма и тормозящие секрецию антидиуретического гормона, в результате чего и развивается водный диурез. В этих условиях местное воздействие на ограниченную область нескольких *мл* гипертонического раствора NaCl, введенных в сонную артерию, не может оказать влияния на секрецию гипофиза. Автор полагает, что отсутствие торможения мочеотделения в условиях водного диуреза является следствием преобладания рефлексов с основной массы осморецепторов тела над «гипертоническим» рефлексом с каротидной осморецепторной зоны.

После перерезки спинного мозга внутрикаротидное введение гипертонического раствора вызывает, по наблюдениям Л. К. Великановой, значительное торможение мочеотделения даже на фоне большой водной нагрузки. Это обстоятельство автор объясняет тем, что, вследствие нарушения рефлекторных связей между церебральным осморегулирующим центром водного обмена и основной массой осморецепторов тела, в рефлекторной регуляции водного обмена приобретает доминирующее значение осморецептивная зона a. carotis.

На основании приведенных исследований автор приходит к выводу, что осморецепторы являются весьма распространенным видом интерорецепторов и что конечный результат осморегуляции (количество и концентрация мочи) является выражением взаимодействия импульсов, идущих со всех рецептивных полей организма.

Л. К. Великанова, Л. И. Курдубан, Е. А. Николенко и Я. Д. Финкинштейн (1959), Л. И. Курдубан и Я. Д. Финкинштейн (1961) показали, что реакция на гипертоничность свойственна не только осморецептивной зоне a. carotis, но и осморецепторам, расположенным в других тканях и, в частности, в ткани печени, как это видно из проведенных ими опытов с инъекцией гипертонических растворов NaCl в v. porta или в печеночную артерию, вызывающих отчетливый антидиуретический эффект, сопровождающийся увеличением в крови антидиуретического гормона в 3—4 раза.

Введение сыворотки крови или физиологического раствора не сопровождалось подобным эффектом. Авто-

ры полагают, что эти опыты свидетельствуют о наличии в печени специфических осморецепторов.

Взаимоотношения осмотического давления и объема жидкостей тела. Поддержание постоянства осмотического давления и постоянства объема жидкостей тела — тесно связанные между собой процессы. При повседневной жизни обе константы хорошо поддерживаются; в случае же больших нагрузок поддержание одной константы может происходить лишь за счет другой константы. Так, увеличение или уменьшение содержания солей в результате их удержания или потерь — при поддержании только постоянства осмотического давления — сопровождается соответствующим увеличением или ограничением объема жидкостей тела, т. е. нарушением константы объема жидкостей тела. Наоборот, сохранение постоянства объема жидкостей тела может происходить за счет изменения осмотического давления.

Согласно Гемблу и сотр. (1923), общее содержание $Na^{\cdot}$ определяет объем внеклеточной жидкости, а содержание $K^{\cdot}$ — объем внутриклеточной жидкости. Таким образом, общее содержание растворенных веществ определяет величину объема всей воды в теле, благодаря которой поддерживается постоянство их концентрации в жидкостях тела. При удержании (ретенции) солей, если снабжение водой остается свободным, в организме обычно возникает не гипертоничность жидкостей тела, а увеличение их объема — гидратация. Точно так же при потерях солей возникает не гипотоничность жидкостей тела, а уменьшение их объема — дегидратация.

Исходя из этих представлений, Гембл (1951), Питерс (1935), Элькинтон и сотр. (Elkinton et al., 1948), Дарроу (1945) и другие исследователи пытались, исходя из баланса катионов при различных экспериментальных и клинических условиях, рассчитать величину изменений объема жидкостей тела. Для этой цели указанными авторами проведены многочисленные эксперименты по балансу катионов и разработаны формулы расчета баланса, позволившие глубже проникнуть в процессы водно-солевого обмена.

До последних лет в физиологии водно-солевого обмена господствовало учение о преимущественном значении постоянства осмотического давления жидкостей тела, согласно кото-

рому при одновременной угрозе постоянству осмотического давления и объему жидкостей тела, охраняется в первую очередь постоянство осмотического давления за счет постоянства объема жидкостей тела. Это воззрение находит поддержку в быстрой реакции почек на острые изменения осмотического давления и в очень медленной — на изменение объема жидкостей тела.

А. Г. Гинецинский (1959) рассматривает взаимоотношение между антидиуретическим и антинатриуретическим рефлексами с позиций эволюционной истории позвоночных, ведущих свое происхождение от пресноводных предков, обладавших рядом приспособительных механизмов для сбережения и всасывания натрия из бедной натрием окружающей среды. Доминирующее положение натрия сохранилось и у высших позвоночных. Ведущим у них является рефлекс, регулирующий количество натрия в теле. Водный же обмен приспосабливается к солевому так, чтобы концентрация NaCl в жидкости тела оставалась неизменной. Изменения содержания натрия всегда сопровождаются соответствующими изменениями объема воды, которые обеспечиваются антидиуретическим рефлексом.

Учение о неразрывном параллелизме между содержанием катионов и объемом жидкостей тела в своем первоначальном представлении, несомненно, упрощает весьма сложные взаимоотношения. Дальнейшие наблюдения над состояниями, при которых отмечается известное расхождение между изменениями в содержании электролитов и изменениями объема жидкостей тела, побудили исследователей ослабить слишком строгие формулировки о количественных связях между солевым и водным обменом.

Так, Керпель-Фрониус (1935) установил, что гипотоничность жидкостей тела, возникающая в результате потери солей, выравнивается очень медленно путем выведения жидкостей тела. Если первичным является недостаток воды, почки выделяют слишком малое количество солей, по сравнению с потерей воды, и возникает состояние гиперсалемии.

Осмотическое давление жидкостей тела может хронически устанавливаться на более низком, а иногда и

более высоком уровне, в результате изменений состава анионов во внутриклеточной жидкости, вследствие обменных процессов и изменения установки регуляторных механизмов.

Сдвиги в соотношении между внеклеточными и внутриклеточными катионами приводят к нарушениям водно-солевого параллелизма.

Наиболее частой причиной нарушений водно-солевого параллелизма является наличие в теле большого «депо электролитов», в особенности депо $Na^{\cdot}$ в костном скелете. Уже давно было известно о наличии избытка $Na^{\cdot}$, находящегося в виде комплексной соли в костных кристаллах скелета, но полагали, что он не принимает участия в обменных процессах. Однако экспериментальные работы последних лет показали, что около 10% депо $Na^{\cdot}$ легко и быстро мобилизуется. Таким образом, скелет при надлежащих обстоятельствах может служить донором $Na^{\cdot}$ и, возможно, также акцептором $Na^{\cdot}$. Другими словами, $Na^{\cdot}$ может накапливаться в организме в «сухом виде», а также без параллельных изменений объема внеклеточной жидкости перейти во внеклеточную жидкость (Бегстром и Уоледж — Bergstrom a. Wallage, 1954; Бегстром, 1956; Никольс Г. и Никольс Н. — Nichols G. a. Nichols N., 1956).

Согласно Эйделмену и сотр. (1954), в скелете содержится от $1/4$ до $1/3$ общего $Na^{\cdot}$. Около 40—45% костного $Na^{\cdot}$ легко обменивается с изотопами $Na^{\cdot}$. Быстро мобилизуется около 10% костного $Na^{\cdot}$. Таким образом, около 250 *мэкв* $Na^{\cdot}$ может при надлежащих условиях прибавиться к $Na^{\cdot}$ внеклеточной жидкости или убиваться от него, помимо закономерностей водно-солевого параллелизма.

Рефлекторная регуляция объема жидкостей тела. Вес тела взрослого человека в течение месяцев остается постоянным. Точно так же общий объем жидкостей тела, определяемый по коэффициенту распределения дейтерия, мочевины или антипирину, является константным, так же как постоянен объем внеклеточной жидкости, определяемый по коэффициенту распределения хлора, инулина или тиоцианата.

Несмотря на то, что в течение одних суток, как указано было выше (гл. VII), больше 11 *л* жидкостей поступает во внеклеточную жидкость и снова ее покида-

ют, объем внеклеточной жидкости чрезвычайно постоянен и варьирует у здоровых людей, как показал Гембл (1951), только в пределах нескольких процентов (рис. 18).

Поразительное постоянство общего содержания жидкостей тела и объема отдельных жидкостных секторов является результатом деятельности рефлекторного регуляторного механизма, выяснение которого вызывает особый интерес.

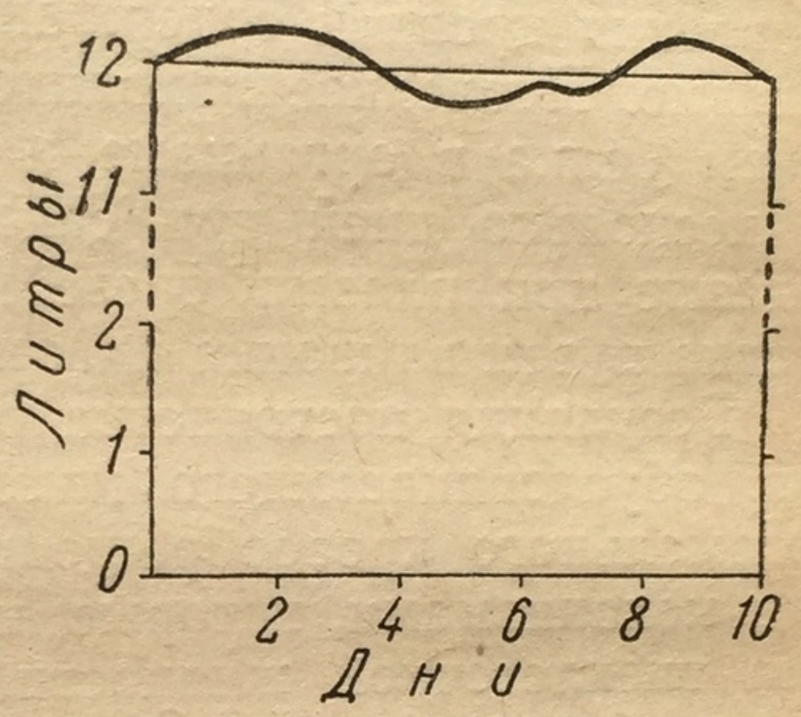

Рис. 18. Суточные колебания объема внеклеточной жидкости по дням (по Гемблу, 1951).

Механизм регуляции объема жидкостей тела до последнего времени считался загадочным. Авторами описаны многочисленные факторы, влияющие на объем жидкостей тела: жажда, аппетит, циркуляторные, гуморальные и нейрогенные стимулы с их влиянием на почечную функцию. Почечная экскреция воды, регулируемая супраоптико-гипофизарной системой, по-видимому, является главной определяющей объема жидкостей тела. Однако регуляция почечной экскреции воды обусловлена в основном изменениями осмотического давления. Повышение осмотического давления внеклеточной жидкости вызывает ощущение жажды и секрецию антидиуретического гормона. Снижение осмотического давления снимает оба влияния. Однако эти осморегуляторные механизмы не способны компенсировать изменения объема внеклеточной жидкости. Наоборот, осморегуляция осуществляется за счет изменения объема жидкостей тела. Тем не менее, при всех условиях отмечается сохранение постоянства объема жидкостей тела.

Когда говорят о регуляции объема жидкостей тела, речь идет не только о поддержании постоянства общего содержания жидкостей тела, но и о сохранении нормального распределения воды между кровью, интерстициальной и внутриклеточной жидкостями.

Как известно, относительное распределение жидкостей между внутрисосудистым и интерстициальным секторами определяется по так называемому механизму

Старлинга (1894) соотношением внутрикапиллярных гидростатического и онкотического давлений с онкотическим и гидростатическим давлениями интерстициальной жидкости. Так как интерстициальные гидростатическое и онкотическое давления малы и довольно постоянны, относительные количества жидкостей в этих секторах зависят в конечном счете от внутрикапиллярного давления крови и содержания белка в циркулирующей плазме. Последнее находится в равновесии с содержанием белка в организме и восстанавливается к норме в несколько дней при снижении содержания белка в плазме при плазмафорезе или повышении содержания белка путем вливания плазмы (Уиппл — Whipple, 1956).

Регуляция постоянства объема циркулирующей крови, обусловливающего жизненно важное поддержание нормального кровообращения, обеспечивается и другими механизмами, которые, несмотря на колебание объема внеклеточной жидкости, стоят на страже постоянства объема плазмы крови. Интерстициальная жидкость справедливо рассматривается как объемный буфер плазмы, куда может убираться избыток удержанной жидкости и откуда может черпаться жидкость для покрытия потерь. Эти процессы подчинены так называемому механизму Старлинга. Лимфатическая система действует, как канал, для возвращения избыточной жидкости в кровеносное русло.

Регуляция объема внутриклеточной жидкости контролируется эффективным осмотическим давлением внеклеточной жидкости (разностью осмотического давления внеклеточной и внутриклеточной жидкости), а оно, в свою очередь; регулируется путем экскреции $Na^{\cdot}$ и действия антидиуретического гормона.

Содержание $Na^{\cdot}$ во внеклеточной жидкости рассматривается как решающее орудие в регуляции объема жидкостей тела. Согласно учению Гембла (1923) о водно-солевом параллелизме, общее содержание $Na^{\cdot}$ определяет объем внеклеточной жидкости. Поэтому изменения баланса $Na^{\cdot}$ рассматриваются как фактор, определяющий объем жидкостей тела. Однако это верно только тогда, когда изменения $Na^{\cdot}$ тесно связаны с изменениями воды. Успешная регуляция объема жидкостей тела требует, чтобы изменения в балансе $Na^{\cdot}$ соответствовали сдвигу в содержании воды. Это осущест-

вляется через посредство вторичного вовлечения антидиуретического механизма, в результате того, что вызываемое удержанием $Na^{\cdot}$ повышение осмотического давления жидкостей тела стимулирует секрецию антидиуретического гормона до тех пор, пока не будет восстановлена изотония, благодаря чему обеспечивается соответствующий содержанию $Na^{\cdot}$ объем жидкостей тела.

Экскреция $Na^{\cdot}$ увеличивается при процедурах, повышающих кровяное давление или увеличивающих объем циркулирующей крови: при вливании изотонического или гипотонического растворов, укладывании животных в горизонтальном положении, сжатии лап эластическим жгутом, а также при закрытии имеющегося артерио-венозного отверстия (Эпштейн, Пост и Мак-Дауэл — Epstein, Post, McDougell, 1953). Экскреция $Na^{\cdot}$ понижается при процедурах, понижающих кровяное давление или вызывающих скопление крови в конечностях, кровоизлиянии, пассивном стоянии, закрытии оттока венозной крови из конечностей.

Вайяр, Оливер и др. (Viar, Oliver et al., 1951) наблюдали повышение экскреции $Na^{\cdot}$ при наложении сжимающей вены манжетки на шею сидящего человека. Эти наблюдения были подтверждены Буллом (Bull, 1955).

Согласно Питерсу (1950), изменения реабсорбции воды и солей автоматически регулируют объем жидкостей тела. Каждое угрожающее снижение объема крови, в результате ограничения приема жидкости, дегидратации, кровопотерь, шока или других транссудаций, вызывает импульсы из какой-то прессоцептивной сосудистой области, которые через посредство гормонов коры надпочечников вызывают повышение реабсорбции $Na^{\cdot}$. Ощущение жажды и действие антидиуретического гормона обеспечивают удержание (ретенцию) воды, чем устраняется угроза нарушения постоянства объема жидкостей тела. Питерс пришел к выводу, что изменения в объеме циркулирующей крови являются основным стимулом для сохранения объема жидкостей тела. В качестве рецептора служит какая-то прессоцептивная сосудистая область. В качестве эффектора — кора надпочечников, вызывающая повышенную канальцевую реабсорбцию $Na^{\cdot}$.

Исходя из наблюдений о пониженной экскреции солей и воды в состоянии шока, после кровотечений, при

сердечных, почечных и цирротических отеках, Борст (Borst, 1948) пришел к выводу, что при этих состояниях удержание солей и воды зависит не от нарушения функции почек. Речь идет о проявлениях основного регуляторного механизма, служащего для сохранения и сбережения необходимого количества жидкости в целях поддержания нормального минутного объема.

При недостаточности снабжения кровью организма или определенных органов возникают стимулы для сохранения солей и воды. Эти стимулы воспринимаются рецепторами, трансформирующими их в импульсы, идущие в центральную нервную систему, откуда направляются эфферентные импульсы или по нервным путям или путем включения желез внутренней секреции к почечным канальцам с тем, чтобы путем повышения реабсорбции воды и солей снова заполнить кровяное русло.

Теории Питерса и Борста имеют общее основание: постоянная угроза кровотоку ведет к повышению реабсорбции солей и воды. Однако приводимая ими характеристика отдельных элементов цепи реакций, ведущих к удержанию солей и воды, весьма неопределенна, так как не указываются точные данные о характере стимула и локализации рецепторов, проводящих нервных путях и природе кортикостероида, вызывающего реабсорбцию $Na^{\cdot}$.

Согласно Питерсу, автоматизация осморегуляции и регуляции объема жидкостей успешно обеспечивается благодаря тому, что реабсорбция солей регулируется объемом жидкостей тела, а реабсорбция воды — концентрацией солей во внеклеточной жидкости. Исследования последних лет показали, что к этой системе относятся объемные и осмотические рецепторы, реагирующие на изменения объема и осмотической концентрации жидкостей тела. Гормональным агентом объемной регуляции является альдостерон: дегидратация внеклеточной жидкости вызывает повышенное образование альдостерона; а острое увеличение объема внеклеточной жидкости — пониженное образование альдостерона с соответствующими изменениями экскреции солей. Антидиуретический

гормон включается только вторично с тем, что он задерживает или удаляет количество воды соответственно солевому балансу (рис. 19).

Уменьшение объема внеклеточной жидкости обусловливает уменьшение объема циркулирующей крови и снижение кровяного давления. Поэтому сосудистые барорецепторы являются одновременно и объемными рецепторами, чувствительными к изменениям объема циркулирующей плазмы крови, наиболее жизненно важной части внеклеточной жидкости.

Согласно Торну, Россу, Кребе и Вант-Гоффу (1957), секреция альдостерона может рефлекторно повышаться с уменьшением объема внеклеточной жидкости и уровня кровяного давления.

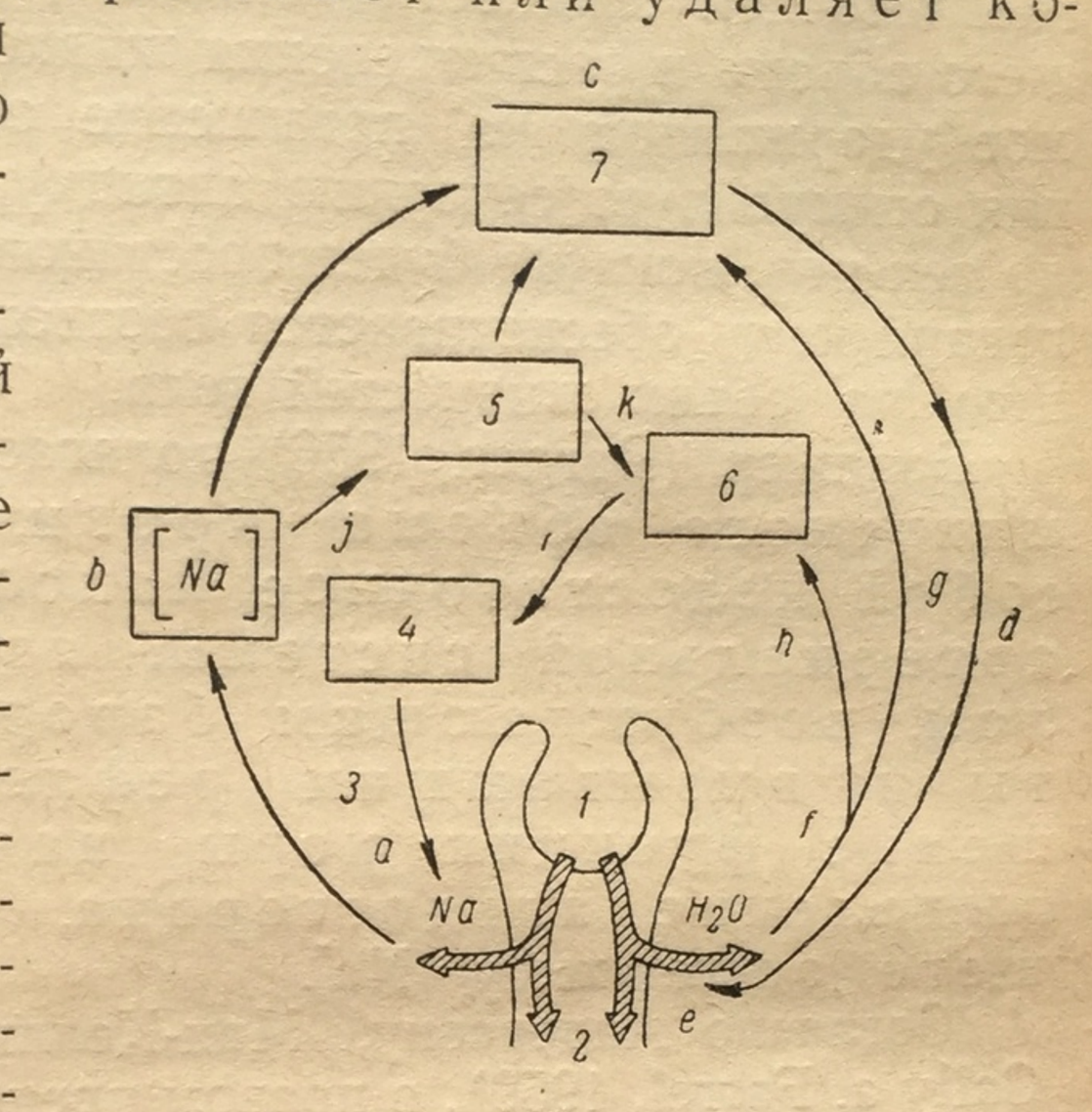

Рис. 19. Схема регуляции гомеостаза объема и осмотического давления жидкостей тела (по Бартеру, Лиддлу и сотр., 1956).

1 — клубочек; *2* — канальцы; *3* — альдостерон; *4* — кора надпочечников; *5* — жажда; *6* — объем внеклеточной жидкости; *7* — супраоптико-гипофизарная система. Альдостерон стимулирует (*a*) реабсорбцию Na^+ и повышает (*b*) концентрацию Na^+ в плазме крови. Последняя стимулирует (*c*) супраоптикогипофизарную систему, вызывая секрецию антидиуретического гормона (*d*), который повышает реабсорбцию воды (*e*). Реабсорбированная вода (*f*) снижает осмотическую концентрацию (*g*,) которая тормозит дальнейшую секрецию антидиуретического гормона. Наряду с этим, повышение реабсорбции воды (*e*) ведет к *h* увеличению объема внеклеточной жидкости, что влияет тормозящим образом на дальнейшее образование альдостерона. Повышение (*b*) концентрации Na^+, вызывая (*i*) жажду, может прямо увеличить объем внеклеточной жидкости.

Схема не включает ни прямых эффектов изменения объема жидкостей тела на секрецию антидиуретического гормона, ни внутрипочечных „нервных" влияний.

Барорецепторы при понижении давления в полостях левого сердца и в аорте являются источником афферентных импульсов, вызывающих рефлекторное повышение секреции альдостерона, обусловливающего реабсорбцию натрия.

Прогрессивно нарастающая концентрация $Na^{\bullet}$ во внеклеточной жидкости является орудием защиты общего объема и распределения жидкостей тела. Вызываемое удержанием $Na^{\bullet}$ повышение осмотического давления стимулирует секрецию антидиуретического гормона до тех пор, пока не будет восстановлена изотония, благодаря чему обеспечивается соответствующий содержанию $Na^{\bullet}$ объем жидкостей тела.

Барджер (Barger, 1956) полагает, что снижение минутного объема крови, влекущее за собой недостаточное наполнение кровью артериальной системы, является стимулом, возбуждающим барорецепторы аорты и вызывающим рефлекторное повышение функции коры надпочечников и выделение альдостерона, обусловливающего задержку $Na^{\bullet}$.

Согласно Андерсону, Мак-Келли и Фареллу (McCally a. Farrel, 1959), в правом предсердии или, возможно, в полых венах находятся барорецепторы, реагирующие на изменение давления крови. Повышение кровяного давления в правом предсердии (при застоях) вызывает рефлекторное угнетение функции коры надпочечников и снижение выделения альдостерона.

В норме нервнорефлекторный механизм, регулирующий секрецию альдостерона, чувствительнее к изменениям концентрации в крови $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$, чем к изменению объема внеклеточных жидкостей тела и давления крови в полостях сердца и сосудов. Только при крайнем уменьшении объема внеклеточных жидкостей тела роль сосудистых барорецепторов приобретает большее значение. Тем не менее, степень повышения секреции альдостерона при бессолевой диете у здоровых людей скорее зависит от быстрой потери в весе тела (потери воды) при одновременном назначении диуретина, чем от одного снижения концентрации $Na^{\bullet}$ (Краббе, Росс и Торн, 1958). Если потеря в весе предотвращается одновременным назначением вазопрессина (антидиуретина), то повышенной секреции альдостерона не происходит. Такие воздействия, как сильная физическая нагрузка в жаркую погоду, паровые ванны или венесекция, сопровож-

дающиеся снижением объема внеклеточной жидкости, приводят к повышению секреции альдостерона и тем самым к усилению удержания натрия и к повышению осмотического давления плазмы крови, что, в свою очередь, сопровождается усилением секреции антидиуретического гормона, задержкой воды почками и восстановлением объема плазмы крови и всей внеклеточной жидкости. По мнению Питерса (1953) и Борста (1948), Бартера (1956) и Вульфа и Кочорека (1958), альдостерон действует в качестве партнера антидиуретического гормона, в механизме сохранения постоянства объема циркулирующей крови. Один антидиуретический гормон не в состоянии обеспечить выполнение этой функции.

ГЛАВА XIV

РОЛЬ ВЫСШИХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНОГО ОБМЕНА

До последних десятилетий наши познания о зависимости водного обмена от высших отделов центральной нервной системы были крайне ограничены. Они заключались в сведения об эффектах известного «сахарного укола» Клода Бернара и дальнейших опытах с применением метода раздражения и экстирпации различных областей промежуточного мозга и других частей центральной нервной системы.

Как известно, Клод Бернар (Claud Bernard, 1859) показал, что ограниченное повреждение (укол) продолговатого мозга в определенном месте дна четвертого желудочка по середине пространства, заключенного между местами начала слуховых и блуждающих нервов, вызывает значительное повышение содержания сахара в крови и выведение его мочой, которое сопровождается резкой полиурией. Клод Бернар допускал существование на дне четвертого желудочка двух самостоятельных участков, из которых повреждение одного вызывает гликозурию, а повреждение другого — полиурию. Этот эффект разительного влияния центральной нервной системы на

мочеотделение рассматривался как результат вызванных уколом сосудодвигательных изменений, влияющих на функцию почек и усиливающих диурез.

Исследования Андерсона (Anderson, 1956) и его сотрудников, а также ряда других авторов говорят о наличии в гипоталамусе между columna fornicis и маммилярно-таламическим пучком «водного» центра, при раздражении которого электрическим током возникает у животного побуждение к питью (чувство жажды) и резкое усиление диуреза (полиурия). Эти реакции возникают через 5 *сек* после начала электрического раздражения и исчезают через 2—3 *сек* после окончания раздражения. Эти эффекты можно вызывать повторно много раз.

Такую же реакцию авторы вызывали путем инъекции микродоз (от 0,005 до 0,1 *мл*) гипертонического (2—3%) раствора NaCl в указанную выше область (см. рис. 16).

По Андерсону, чувство жажды и полиурия вызываются не в результате выключения нервного или нервно-гормонального путей деятельности почек, а вследствие раздражения определенной части гипоталамуса, участвующей в регуляции водного обмена организма. Этой же области приписывается также и регуляция обмена электролитов (Вельт, Сельдин, Нельсон, Джермен и Питерс — Welt, Seldin, Nelson, German a. Peters, 1952).

Наряду с этим Стивенсон, Вельт и Орлов (Stevenson, Welt a. Orloff, 1950) обнаружили у мышей, страдавших жировым перерождением гипоталамуса, понижение приема воды, понижение реакции на водную нагрузку и повышение концентрации натрия в плазме.

Аналогичное состояние было вызвано экспериментально у собак Уайтом, Келлером, Бетселом и Линчем (Witt, Keller, Batsel a. Lynch, 1952), а также Андерсоном и Мак-Кеном (1956), которые при расширении дорсально и латерально повреждения гипоталамической области, обычно вызывающего diabetes insipidus, наблюдали у животного понижение приема воды и уменьшение реакции на водную нагрузку.

На основании указанных работ высказано предположение о наличии в гипоталамической области специального центра, раздражение которого вызывает полиурию и усиленный прием воды, разрушение же его ведет,

наоборот, к значительному ограничению приема воды и к резкому понижению реакции на водную нагрузку.

Андерсон (1956) отрицает наличие корковых влияний на гипоталамическую полиурию и полидипсию (патологическую жажду) и утверждает, что нет никаких доказательств кортикального представительства чувства жажды, на том основании, что удаление большей части коры мозга или лобэктомия, по данным Кларка, не нарушают питья воды у овцы и что нет фактов, что удаление или раздражение какой-нибудь части коры мозга вызвало бы полиурию и адипсию.

Андерсон и Ларсон (Anderson a. Larson, 1956) сделали неудачную попытку выработать условный рефлекс на электрическое раздражение гипоталамической области у козы. Несмотря на произведенные 110 сочетаний индифферентного раздражителя с электрическим раздражением гипоталамуса, вызывающим полидипсию, индифферентный раздражитель сам никогда не побуждал животное к питью. На этом основании Андерсон с трибуны XX Международного конгресса физиологов (1956) заявил, что не может быть никаких оснований для условного рефлекса гипоталамической полидипсии, так как гипоталамус есть единственное место в теле, откуда можно вызвать действительное чувство жажды, и «питьевой» центр не может стимулироваться из более высоко организованных частей мозга.

Принципиально новое освещение получил вопрос о регуляции водного обмена в работах советских физиологов.

И. П. Павлов еще в 1910 г. разработал учение о пищевом центре, деятельность которого направлена к регулированию разнообразных видов питания. «Пищевой центр есть нервный регулятор принятых жидких и твердых веществ, нужных для жизненного химизма»[1]. В понятие пищевого центра, естественно, включается и водный центр, регулирующий водный обмен организма: прием воды, распределение воды между кровью и интерстициальной жидкостью и выведение воды почками и экстраренальным путем. По Павлову, пищевой центр, чрезвычайно сложный и широко раскинутый по цен-

---

[1] И. П. Павлов. О пищевом центре. Полн. собр. тр., т. III, 1949, стр. 126, 129.

тральной нервной системе, находится в различных ее этажах. «Часть пищевого центра находится и под большими полушариями. С другой стороны, так же несомненно, что части пищевого центра находятся в больших полушариях». [1]. Все сказанное И. П. Павловым о пищевом центре относится целиком и к водному центру.

ЖАЖДА

Потребление воды в соответствии с меняющимися потребностями организма регулируется ощущением жажды. Это субъективное чувство нельзя свести к одиночному физиологическому импульсу, оно представляет собой комплексное физиологическое состояние, подобное ощущению голода. Жажда — это ощущение, которое можно обозначить как потребность в воде. Принято считать, что акт питья является реакцией на подобное же ощущение жажды.

Некоторые авторы (Кеннон, 1918) видели источник ощущения жажды только в сухости слизистой рта и носоглотки. И. Н. Журавлев (1947), применив павловский метод целостного изучения физиологических функций к исследованию деятельности «водного» или «питьевого» центра в хронических опытах на собаках с раздельно выведенными мочеточниками и с фистулой желудка, показал, что проявление жажды можно устранить одним актом «мнимого» питья при открытой желудочной фистуле. При этом наблюдается прямая зависимость между степенью ограничения жидкости и количеством жидкости, выпиваемой при «мнимом» питье. Количество выпиваемой жидкости при этих условиях может служить мерилом питьевой возбудимости.

Рефлекс с полости рта и носоглотки является условным натуральным рефлексом. При приеме воды эзофаготомированными собаками, вода у них непрерывно вытекает из отверстия фистулы. При определенной степени недостатка воды эти собаки могут длительно жадно безотрывно пить воду, несмотря на то, что слизистая рта и носоглотки все время смачивается водой.

Значительно быстрее, чем «мнимым» питьем, устра-

---

[1] И. П. Павлов. О пищевом центре. Полн. собр. тр., т. III, 1949, стр. 126, 129.

няется проявление жажды наполнением желудка как в порядке обычного питья при закрытой фистуле желудка, так и при наполнении желудка через фистулу. И. Н. Журавлев рассматривает это влияние как рефлекторное торможение «водного» центра. В дальнейших опытах автор показал зависимость питьевой возбудимости от температурных и вкусовых качеств воды, а также от воздействий растворов поваренной соли различной концентрации, вводимых через фистулу в желудок. Таким образом, возбуждение интероцепторов желудка может видоизменить возбудимость «водного» центра.

И. Н. Журавлев (1955) предложил аналогично пищевым условным рефлексам методику образования на базе питьевой реакции водных (осморегулирующих) двигательных условных рефлексов, как положительных, так и отрицательных, на различные экстероцептивные раздражители.

Е. А. Борщевская (1945) в лаборатории К. М. Быкова подтвердила и дополнила опыты И. Н. Журавлева при аналогичной методике на собаках с выведенными мочеточниками и желудочной фистулой. Она показала, что смазывание новокаином слизистой рта, языка и глотки ограничивает количество выпиваемой животным жидкости при «мнимом» питье. С этой рецепторной поверхности образуют и условные связи. Если на фоне жажды затормозить «мнимое» питье смазыванием новокаином рецепторной поверхности полости рта и глотки, то вся обстановка опыта и особенно манипуляции, предваряющие смазывание новокаином, надолго затормаживают «мнимое» питье, несмотря на недостаток воды в организме.

Основным возбудителем «водного» центра является изменение осмотического давления внеклеточных жидкостей, которое может воздействовать гуморально непосредственно на «водный» центр, а также рефлекторно путем возбуждения осморецепторов тканей и органов. Ограничение водного рациона животного приводит к повышению возбудимости «водного» центра, что субъективно проявляется жаждой, и к ограничению мочеотделения. Прием воды понижает возбудимость «водного» центра и повышает диурез.

Скорость поступления в центральную нервную систему импульсов из осморецепторов зависит от степени и скорости отклонения от нормы осмотического давления внеклеточных жидкостей. Установлено, что ответная реакция (ощущение жажды) в известной степени связана с определенной степенью дегидратации.

Согласно исследованиям Адольфа, Баркера и Гои (Adolph, Barker a. Hoy, 1954) на мышах, питьевая реакция происходит только при наличии стимула: дефицита воды или избытка электролитов. В определенных пределах питьевая реакция пропорциональна величине стимула. Объем выпиваемой животным жидкости может изменяться под влиянием других факторов, называемых модуляторами. Из них наиболее частыми являются ингибиторы: сильное раздражение, растяжение желудка, концентрированные растворы для питья, кокаинизация ротовой полости и большие дозы питрессина.

Повышают питьевую реакцию у мышей два фактора: разведенные растворы для питья и экспериментальный diabetes insipidus в результате повреждения нейрогипофиза.

Питьевая реакция происходит в две стадии: первая — в течение $^1/_2$—1 *ч* после воздействия стимула — гидропении или избытка электролита; вторая — в течение 1—6 *ч*. Начальная питьевая реакция, по мнению авторов, зависит от осмотического давления питьевого раствора; в ней участвуют вкусовые и другие ощущения. Раствор мочевины вызывает в три раза меньшую питьевую реакцию, чем раствор NaCl. Вторая стадия зависит от степени разведения выпитым раствором жидкостей тела. При этом раствор мочевины также слабее действует, чем раствор NaCl.

Согласно осмометрическим анализам, порогом для ощущения жажды, по Питерсу (1935), является общая дегидратация на 1,25% (при допущении свободной диффузии воды). Если же принять положение Робинсона (1953) о неравенстве осмотического давления внеклеточной и внутриклеточной жидкости, порогом ощущения жажды является дегидратация внеклеточной жидкости на 1,5% и внутриклеточной жидкости — на 0,8%. Степень дегидратации внутриклеточной жидкости играет при этом важную роль (Холмс и Грегерсен — Holmes a. Gregersen, 1950; Вульф — Wolf, 1950).

Величина порога ощущения жажды в 1—1,5% говорит о том, что регуляция жажды является одним из наиболее чувствительных регуляторных физиологических механизмов. При превышении порога дегидратации, в результате временного лишения животного воды и последующей дачи воды, животное способно в короткий срок (10—15 *мин*) восстановить осмотическое давление своей внутренней среды с точностью до 1—2% исходного давления.

Согласно Адольфу (1943, 1952) у человека это соотношение менее точно, но все же статистически достоверно, так что количество выпиваемой человеком воды может служить легко учитываемым признаком, характеризующим интенсивность жажды. У человека скорость выведения воды на единицу веса тела меньше, чем у собаки, и в меньшей степени приближается к пропорциональности по отношению к водной нагрузке. Особенно следует отметить меньшую величину приема воды у человека при восстановлении после дегидратации.

Внутривенное введение гипертонического раствора NaCl также вызывает ощущение жажды с последующим после приема воды восстановлением осмотического давления внутренней среды. Часть введенного NaCl выводится с мочой; другая же часть, корригированная питьем, вызывает увеличение объема внеклеточной жидкости, избыток которой медленно в течение нескольких часов выводится почками. Жажда сопровождает состояние гипертоничности жидкостей тела, а также состояния, при которых отмечается только уменьшение объема жидкостей тела без изменения их осмотического давления (Мак-Кенс, 1936; Холмс и Грегерсен, 1950). Однако корригирующая реакция в последнем случае гораздо слабее и менее точна, чем при осмотическом импульсе.

Жажду можно рассматривать как регулятор водного баланса и электролитного равновесия жидкостей тела. То обстоятельство, что ощущение жажды берет начало в тех же осморецепторах, которые рефлекторно вызывают выделение антидиуретического гормона при повышении осмотического давления жидкостей тела, позволяет говорить о жажде как о части специфического комплексного рефлекса, включающего целый ряд рефлекторных реакций организма.

Состояние жажды и сопутствующие ему реакции организма являются классическим примером процессов, охраняющих объем жидкостей тела:

1. В центре всех явлений лежит сохранение $Na^{\bullet}$, выделение которого при продолжительном состоянии жажды быстро снижается.

2. Мобилизуется антидиуретический гормон и делается возможной максимальная экономия воды почками.

3. Неощущаемое потоотделение снижается.

4. В результате гипернатриемии потеря воды распределяется между внутри- и внеклеточной жидкостями и таким образом удлиняется сохранение объема циркулирующей крови и минутного объема крови.

5. Гипернатриемия усиливает ощущение жажды. При обеспечении снабжения водой быстро может восстановиться изоволемия жидкостей тела.

КОРКОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОЧЕОТДЕЛЕНИЯ

На основании многочисленных исследований К. М. Быков пришел к заключению, что «связи почки с корой весьма лабильны и весьма разнообразны, так же как связи с корой классического объекта павловской школы — слюнной железы» [1].

Особый интерес представляют работы, в которых были изучены осморегулирующие условные рефлексы, образованные на гипергидратацию в результате введения в желудок или per rectum определенного количества воды.

Как показали данные ряда исследователей, поступление в рот и желудок пищевых масс служит сигналом к изменению мочеотделения. Характер сигнала зависит от вида пищи и ее консистенции. Сигнализация вырабатывается в процессе жизни животного путем образования условнорефлекторных связей, которые закрепляются и до известной степени приобретают, как и другие натуральные условные рефлексы, черты безусловной рефлекторной реакции. Начало этим исследованиям было положено работой К. М. Быкова (1935) совместно с Е. С. Ивановой, в которой было показано, что после

---

[1] К. М. Быков. Кора головного мозга и внутренние органы. Л., изд. 2, 1947, стр. 32.

определенного числа действительных вливаний воды в желудок орошение желудка водой при «мнимом вливании» может стать условнорефлекторным сигналом гидремии и повышения диуреза. При этом до постановки указанных опытов было установлено, что орошение желудка водой без предварительного вливания не оказывало на диурез никакого влияния.

К. А. Чукин (1949) в лаборатории А. Д. Слонима показал на собаке с выведенными мочеточниками и фистулой желудка, что «мнимое» питье 0,5 *л* воды, а также орошение слизистой желудка водой вызывали резкое торможение спонтанного мочеотделения, продолжавшееся в течение двухчасового опыта. Повторные опыты с «мнимым» питьем приводят к образованию временных условных связей, вызывающих снижение мочеотделения в последующие опытные дни. Эти условные рефлексы при неподкреплении постепенно угасают. Рефлекторное торможение мочеотделения после «мнимого» питья сопровождается некоторым сгущением крови, выражающимся в увеличении содержания гемоглобина, числа и объема эритроцитов в результате рефлекторно вызванного перераспределения жидкости из крови в ткани. Таким образом, по данным Чукина, акт питья является существенным моментом в регуляции мочеотделения и в распределении поступающей в организм воды, причем перераспределение воды можно наблюдать даже при «мнимом» питье, когда нет реального поступления воды в организм.

Е. Б. Берхин (1955, 1956) установил, что выведение водной нагрузки почками начинается главным образом под влиянием афферентных нервных импульсов из верхнего отдела пищеварительного тракта. Лишь после всасывания воды в кишечнике приобретает значение тканевой фактор, окончательно выравнивающий водно-солевой обмен.

Гидремическая реакция крови не является решающим фактором для водного диуреза. Выпитая вода выводится почками гораздо лучше, чем вода, введенная парентерально, хотя в последнем случае она быстрее поступает в кровь. Следовательно, рефлексы с полости рта играют бо́льшую роль, чем осморегулирующий рефлекс. По-видимому, здесь имеет значение и натуральный условный рефлекс на питье воды.

Нагрузка солевыми растворами в первые 45—60 *мин.* не вызывает изменений мочеотделения. Лишь во втором часу после всасывания солевого раствора начинается резкое снижение диуреза под влиянием повышения осмотического давления тканей. При водной нагрузке дробными порциями воды (10 приемов через каждые 5 *мин.*) диурез снижен в первые 60—75 *мин.* Наоборот, удлиненное питье дает повышение диуреза в первом часу в результате суммации импульсов, идущих к нервным центрам из полости рта и глотательного аппарата. При «мнимом» питье диурез вначале резко возрастает, а после его окончания вновь снижается. При «мнимом» питье воды можно получить изменения не только количества, но и состава рефлекторно выделяемой мочи, в зависимости от состава «мнимо» выпитой жидкости. Выключение рецепторов рта, глотки и пищевода новокаином резко уменьшает диуретическую реакцию на «мнимое» питье.

Н. А. Мясоедова (1953), изучая характер безусловных рефлексов с желудка на диурез, установила, что небольшое растяжение желудка при даче животному воды вызывает повышение диуреза. Более же значительное растяжение желудка вызывает, наоборот, торможение мочеотделения.

Н. Н. Пронина и Я. А. Альтман (1954) подвергли этот факт более углубленному анализу и показали существование весьма сложных рефлекторных влияний с желудка на диурез: орошение слизистой желудка водой и в особенности 5%-ным солевым раствором возбуждает хеморецепторы и вызывает торможение мочеотделения. Кратковременное же растяжение желудка 250 *мл* воды, возбуждающее поверхностные механорецепторы желудка, вызывает повышение диуреза. При увеличении же степени растяжения желудка 500 *мл* воды возбуждаются глубокие механорецепторы и диурез снижается.

По-новому осветил вопрос о рефлекторных влияниях раздражения желудка на мочеотделение А. А. Лебедев (в лаборатории Г. М. Шпуги, 1954). Подтвердив в основном данные предшествующих исследователей, что характер изменения мочеотделения зависит от степени растяжения желудка, он доказал, что влияния с желудка на мочеотделение могут быть переделаны из тормозных в положительные и, наоборот, — из положительных в тормозные путем выработки условных рефлексов. Так, уста-

новив в одном из опытов, что наполнение желудка 600 *мл* воды вызывает обычное снижение мочеотделения, он в следующих опытах после трех сочетаний введения в желудок резинового баллона с водой с высоким диурезом, вызванным водной нагрузкой, стал получать положительную реакцию с желудка на мочеотделение, а именно растяжение желудка резиновым баллоном с таким же количеством воды, как и в первых опытах вызывало повышение мочеотделения. В дальнейшем легко удалось угасить эти положительные влияния с желудка на мочеотделение путем введения в желудок резинового баллона с водой на фоне спонтанного мочеотделения.

Автор также убедительно доказал, что влияния с желудка на мочеотделение не являются врожденными, а приобретаются в процессе жизни животного. Так, у трехмесячного щенка даже применение больших степеней растяжения желудка, вызывавших рвоту, не привело к заметному уменьшению мочеотделения. У годовалого щенка отмечалось незначительное уменьшение мочеотделения лишь при больших степенях наполнения желудка. У взрослых же собак влияния с желудка на мочеотделение отчетливо выражены.

М. А. Линецкий (1955) показал, что у хирургических больных, у которых вода и пища вводятся в желудок через желудочный свищ, интенсивность рефлексов, регулирующих деятельность почек при поступлении пищи в желудок, значительно снижена, так как выпали ранее сформировавшиеся почечные натуральные условные рефлексы на прием пищи и воды.

При обратном переходе больных к приему пищи и воды через рот после создания искусственного пищевода создаются новые временные связи на деятельность почек соответственно измененным путям прохождения пищи и воды. Таким образом, изменение на сравнительно длительный срок привычного способа потребления воды и пищи у больных, имеющих гастростомию и искусственный пищевод, ведет к перестройке у них регуляторных механизмов водного обмена и деятельности почек, к установке нового стереотипа рефлекторных процессов.

Л. И. Курдубан (1955) в лаборатории А. Г. Гинецинского исследовала влияние экстирпации двигательных зон коры на некоторые стороны водного обмена, а именно на распределение воды между плазмой крови и интер-

стициальной жидкостью при водной нагрузке и на величину и скорость водного диуреза. Она установила до операции, что после 15—20 опытов с водной нагрузкой у собак можно наблюдать условнорефлекторное снижение рефрактометрического индекса после «мнимого» введения в желудок собаки воды, которая сразу же выливалась наружу вследствие открывания фистулы. Несмотря на то, что вода в организм не поступала, происходило падение рефрактометрического индекса, сходное с тем, которое имело место при истинной водной нагрузке. Условнорефлекторная природа этой гидремической реакции доказывалась тем, что она была угашена и вновь восстановлена. Большой интерес представляет то обстоятельство, что условнорефлекторная гидремия протекала на фоне условнорефлекторной полиурии, которая в этом случае не компенсировалась введением жидкости. Автор делает на этом основании вывод, что условнорефлекторная гидремия свидетельствует о кортикальном воздействии на распределение воды между интерстициальной жидкостью и кровью.

Интересно отметить, что при условнорефлекторной гидремии вода может направляться против осмотических сил из интерстициальной жидкости с относительно высоким осмотическим давлением в гидремированную кровь.

После двусторонней экстирпации двигательных зон коры «мнимое» введение воды в желудок не сопровождалось условнорефлекторной гидремией, а, наоборот, отмечалось сгущение крови. Несмотря на систематические подкрепления, условнорефлекторная гидремия не восстанавливалась в течение шести недель. Однако и после этого (после 39 сочетаний!) условный рефлекс оказался непрочным и в ряде случаев «мнимое» введение жидкости или не давало никакой реакции, или вызывало извращенную реакцию в виде повышения осмотического давления в крови.

Предварительная (за несколько недель) экстирпация двигательных зон коры у другой собаки не препятствовала выработке у нее условнорефлекторной гидремии на «мнимое» введение жидкости в желудок после обычного числа сочетаний. Но этот гидремический условный рефлекс оставался неустойчивым весь период наблюдений.

В другой серии опытов Л. И. Курдубан установила, что после экстирпации двигательных зон коры собаки

в течение первых 10 дней теряли способность развивать диурез при водной нагрузке, равной 5% от веса тела, соответственно этому скорость выведения воды резко замедлялась и задерживалось выравнивание онкотического и осмотического давления. Однако через 10 дней после операции скорость выведения воды при водной нагрузке восстанавливалась.

После экстирпации двигательных зон коры, наряду с замедлением выведения воды при водной нагрузке, отмечалось также извращенное распределение задержанной воды между плазмой крови, интерстициальной и внутриклеточной жидкостями. Если до операции водная нагрузка закономерно вызывала гидремическую реакцию (снижение содержания плотных веществ плазмы на 9—17%) в зависимости от объема задержанной в организме воды, то после экстирпации двигательных зон гидремия при водной нагрузке или совсем не наступала, или была значительно меньше той, которую следовало бы ожидать при таком низком диурезе. В некоторых случаях наступало даже сгущение крови.

Автор высказывает предположение, что причиной малой степени гидремии после водной нагрузки при почти полной задержке воды в организме является повышенная гидрофильность тканей, наступающая после экстирпации двигательных зон коры. По этой причине у оперированных животных почти вся задержанная вода оказывается в тканевом депо.

Нарушение распределения воды между плазмой и тканевым депо у всех животных восстанавливалось по истечении 3—5 недель. На основании приведенных исследований автор приходит к заключению, что в двигательных зонах коры (а именно в полях $P_{чс_1}$ и $P_{чс_2}$) локализуется корковое представительство «водного анализатора». Однако компенсация нарушенных функций по прошествии 3—5 недель указывает на значительное число рассеянных по коре элементов анализатора «водного обмена».

Согласно В. Н. Черниговскому (1960), высшие отделы центральной нервной системы не только нуждаются в стабилизированной внутренней среде, но у высших животных сами становятся одним из факторов, поддерживающих гомеостаз. Это положение он подтверждает ре-

зультатами многочисленных исследований своих сотрудников (А. Н. Советов, А. М. Уголев и В. Н. Черниговский, 1956; В. Г. Кассиль, А. М. Уголев и В. Н. Черниговский, 1958; В. Г. Кассиль, 1958, 1959; М. В. Аркинд, В. Г. Кассиль, А. М. Уголев и В. Н. Черниговский, 1959), доказавших, что высшие отделы центральной нервной системы активно участвуют в поддержании гомеостаза путем изменения поведения животных, связанного с поиском пищи и активным выбором пищи и жидкостей.

Советские физиологи развивают представление о центре «водного обмена», регулирующем как прием воды (ощущение жажды), так и выведение воды почками и распределение воды между плазмой крови, интерстициальной и внутриклеточной жидкостями. Этот центр «водного обмена» находится не только в области гипоталамических ядер, как это представляет ряд зарубежных исследователей, но, соответственно учению И. П. Павлова о пищевом центре, распространяется также и на определенные зоны коры больших полушарий, в которых локализуется корковое представительство «водного анализатора».

Наряду с этим имеются указания и на значительное число рассеянных по коре элементов «водного анализатора».

Так как регулируется в первую очередь не само содержание воды в теле, а осмотическая концентрация жидкостей тела, можно говорить не только о «водном» анализаторе, а скорее об осмотическом (внутреннем) анализаторе.

ГЛАВА XV

НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Нарушения гомеостаза жидкостей тела большей частью присоединяются вторично к разным заболеваниям и могут быть причиной тяжелых состояний. При этом речь идет о комплексных нарушениях как объема, так и химического состава жидкостей тела, так как изменения константы (например, осмотического давления) влекут за собой соответственные изменения другой константы

(объема жидкостей тела). Вследствие такой взаимозависимости физиологических констант изолированные исследования концентрационных изменений одного иона или ионного баланса какого-либо одного сектора жидкостей тела едва ли могут в достаточной степени выяснить характер нарушения, а скорей приводят к ложным выводам. Необходимо одновременное изучение как объема, так и химического состава всех секторов жидкостей тела, ибо изменения в разных секторах чаще всего не одинаково направлены: так, дегидратация внеклеточного сектора может сопровождаться гидратацией внутриклеточного сектора или же нормальным содержанием воды в клетках. Точно так же изменения активной реакции жидкости одного сектора могут обусловить противоположные изменения в другом.

Нарушения нормального осмотического давления жидкостей тела встречаются в клинической практике и имеют далеко идущие последствия в результате вторичных сдвигов жидкостей и электролитов между секторами тела. Резкие нарушения осмотического давления жидкостей тела подчас вызывают опасные для жизни состояния: тяжелые мозговые симптомы, резкую возбудимость, двигательное беспокойство, судороги и др., которые могут легко и быстро быть излеченными путем восстановления нормальных взаимоотношений солей и жидкостей.

Нарушения осмотического давления жидкостей тела возникают обычно в результате диссоциации водно-солевого параллелизма. При гипертоничности жидкостей тела речь идет об избытке солей по отношению к внеклеточной жидкости или об уменьшении содержания воды. При гипотоничности жидкостей тела речь идет о недостатке солей или избытке воды по отношению к содержанию солей в теле. Величина осмотических нарушений в обоих направлениях может быть весьма значительна, что является особенно поразительным, так как речь идет о тщательно регулируемой константе.

Болезненные состояния, обозначаемые гидратацией и дегидратацией, большей частью вызываются не путем простой прибавки или потери воды, как это следует из их наименования. Речь идет об одновременной прибавке или потере воды и соответствующего увеличения или уменьшения содержания электролитов (натрия).

Признаки, по которым в клинике диагностируются состояния гидратации и дегидратации, скорее относятся к недостатку или избытку натрия, чем к избытку или дефициту воды. В некоторых случаях общие термины «гидратация» и «дегидратация» маскируют различия между дефицитом воды и избытком натрия и между избытком воды и дефицитом натрия, что может привести и к ошибочной системе жидкостной терапии в указанных случаях. Поэтому Блек (1957) предложил избегать терминов «гидратация» и «дегидратация» или пользоваться ими как чисто описательными, подобно термину «атрофия», который не дает точных объяснений ни причины, ни механизма наблюдаемых расстройств.

В дидактических целях можно подвергнуть анализу «чистые» нарушения гомеостаза воды и отдельных электролитов, имея, однако, в виду комплексность и взаимозависимость этих нарушений. Необходимо изучить синтез всех процессов, разыгрывающихся при этом в гомеостатической системе как целом.

Клинические состояния дегидратации и гидратации заменены Блеком рядом приводимых ниже синдромов, связанных с нарушением водно-солевого обмена и оттеняющих первичную причину этих расстройств и раздельную роль в них нарушений обмена воды и солей.

ДЕГИДРАТАЦИЯ И ВОДНОЕ ИСТОЩЕНИЕ

Недостаточное снабжение водой. Экспериментальное водное истощение может быть вызвано у животных и у людей путем длительного лишения приема воды при продолжающейся потере воды через кожу, легкие и почки. Лишение воды у людей, согласно Мариотту (Mariott, 1947), быстро вызывает состояние, при котором воды, годной для образования мочи, недостаточно для экскреции продуктов белкового распада и электролитов даже при максимальной концентрации мочи. При этом осмотическое давление возрастает, объем уменьшается во всех секторах жидкостей тела. Дальнейшие потери воды быстро уменьшаются из-за снижения мочевыведения.

Дегидратация в результате ограничения приема воды возникает лишь тогда, когда обязательные отдачи воды превышают величину принимаемой и эндогенно образуемой воды. Тяжесть дегидратации и длительность жизни

при этом зависят от того, как далеко могут быть снижены эти отдачи воды. Обязательные отдачи воды следующие: 1) минимальный объем мочи, который определяется количеством выделяемых растворенных веществ и максимальной концентрационной способностью почек; 2) экстраренальные отдачи: неощущаемые потери воды через кожу и легкие, зависящие от температуры внешней среды и от обмена энергии, а также потери воды с испражнениями.

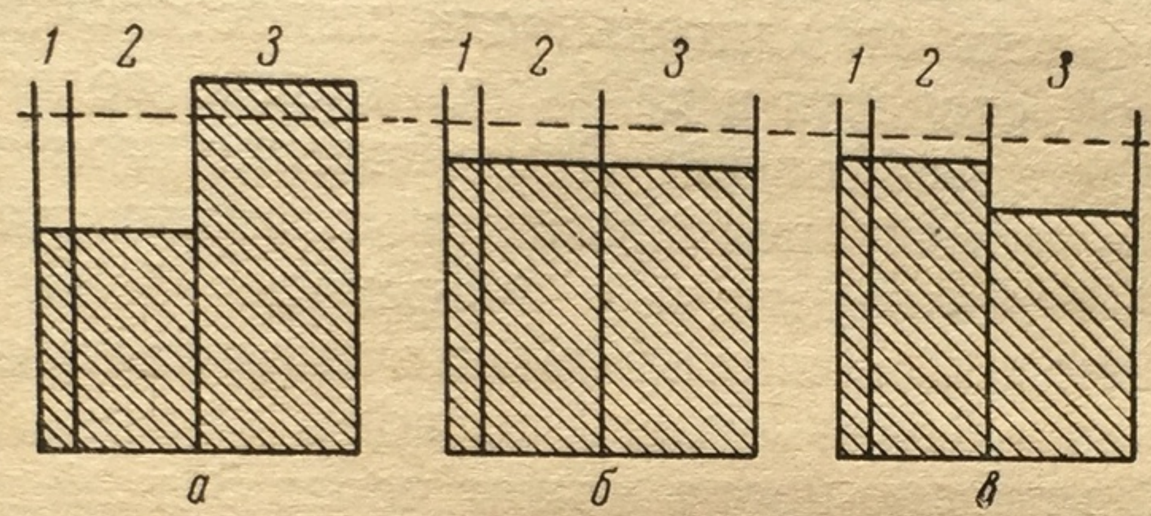

Рис. 20. Влияние натриевого истощения (*а*), легкого (*б*) и тяжелого (*в*) водного истощения на распределение жидкостей между внеклеточным и внутриклеточным секторами (по Блеку, 1957).

1 — плазма; *2* — интерстициальная жидкость; *3* — внутриклеточная жидкость.

Потери воды при дегидратации распределяются между внеклеточной и внутриклеточной жидкостями в отношении 1 : 2. Следовательно, речь идет об общей дегидратации, при которой отдельные секторы отдают воду соответственно их доле в общем содержании воды тела. Объем плазмы крови остается неизменным до последней стадии. Соответственно этому сохраняется в норме и кровообращение. Лишь в поздних стадиях развивается ангидремия, концентрация белков плазмы и остаточного азота повышается, а минутный объем крови снижается.

Одинаковое распределение потерь воды между «секторами» при водном истощении находится в резком контрасте с тем, что имеет место при натриевом истощении, при котором потеря жидкости — внеклеточная, а объем внутриклеточной жидкости может остаться без изменения или даже возрастать, в то время как осмомолярность жидкостей тела снижена (рис. 20).

При далеко зашедшем водном истощении у собак, по Элькинтону и Теффелю (Elkinton a. Taffel, 1942), Na за-

держивается в организме, а K^+ экскретируется. Объем внеклеточной жидкости и плазмы крови поддерживается за счет уменьшения объема внутриклеточной жидкости.

Недостаточный прием воды приводит к состоянию дегидратации, выражающейся в гиперсалемии (повышению концентрации солей), умеренному увеличению остаточного азота, концентрации белков плазмы и показаний гематокрита. Постепенно возникает гиперсалемия без повышенного выделения Na^+ почками. Величина гиперсалемии зависит от длительности недостаточного снабжения водой, скорости и величины потерь воды, а также величины доставки солей. Осмотическая константа нарушается в пользу поддержания постоянства объема жидкостей, в результате чего происходит более длительное сохранение постоянства объема циркулирующей крови. У голодающего и лишенного воды кролика концентрация Na^+ в плазме крови может через 5 дней повыситься почти на 10 *мэкв/л* (Керпель-Фрониус, 1935), у лишенной воды собаки предсмертно — на 40 *мэкв/л* (Элькинтон и Таффель, 1942), у человека при сухоядении в течение 3 дней — почти на 10 *мэкв/л* (Мак-Кенс, 1945).

При отрицательном водном балансе возникает гиперсалемия, так как почки в результате снижения фильтрации и повышения реабсорбции выводят относительно меньше солей, чем воды. Гиперсалемия является важным защитным механизмом, предохраняющим объем циркулирующей крови и нормальное кровообращение и вместе с этим обеспечивающим удлинение жизни. Гиперсалемия ведет к переходу воды из клеток во внеклеточный сектор и таким образом потери воды распределяются между обоими основными жидкостными секторами; стимулируется секреция антидиуретического гормона, снижающего выведение воды почками, и ограничиваются экстраренальные потери воды.

Вредными последствиями гиперсалемии и дегидратации являются: мучительное чувство жажды, повышение температуры тела и повышенный белковый распад. Смерть наступает или вследствие дегидратации жизненно важных нервных центров, или в результате ангидремического расстройства кровообращения.

Клиническое водное истощение. Клинический синдром водного истощения шире, чем экспериментальный синдром, так как

он включает не только абсолютную и «чистую» недостаточность воды, но и относительное водное истощение, при котором содержание воды в теле может быть нормальным или даже возросшим, но содержание электролитов в жидкостях тела увеличено в более сильной степени. Общим фактором в этих состояниях является повышение осмомолярности жидкостей тела, а основным биохимическим показателем — повышение концентрации $Na^{\bullet}$ в плазме крови. Это состояние может быть интерпретировано как случай, в котором поддержание постоянства объема жидкостей тела берет верх над поддержанием постоянства осмотического давления. Бартер (1956) доказал, что это состояние связано с повышенным выделением альдостерона.

Клиническое водное истощение обычно вызывается недостаточным приемом воды в результате комы, летаргии, общей слабости или желудочно-кишечных заболеваний, препятствующих питью воды или всасыванию жидкостей.

Большая часть пищеварительных соков изоосмотична с жидкостями тела, поэтому их потеря сама по себе не ведет к водному истощению, а скорее может вызвать натриевое или калиевое истощение. Вследствие гипотоничности пота лихорадящие больные могут страдать от водного истощения. Продолжительная резкая одышка — гиперпноэ — может также повести к значительным потерям воды.

Неспособность почек концентрировать мочу при diabetes insipidus, при хронических почечных заболеваниях, а также у грудных детей (Мак-Кенс, 1950; А. Г. Гинецинский, 1952; К. М. Штейнгарт, 1949) может угрожать водным истощением при неадекватном приеме воды, в особенности при высокой белковой диете.

К клиническому водному истощению склонны также и некоторые раненые с внутричерепными ранениями (Эллот — Allott, 1939); Скулмен, Дубин и Гофман (Schoolman, Dubin, Hoffman, 1955), вызывающими нарушение образования концентрированной мочи.

В прогрессирующих случаях водного истощения могут иметь место умеренное снижение минутного объема крови и кровяного давления, удлинение времени кругообо-

рота крови, расстройства дыхания и нарушения деятельности центральной нервной системы. Мочеотделение ограничено по объему, моча концентрирована, с высоким удельным весом и повышенной концентрацией мочевины и электролитов. У больных же с почечной недостаточностью и неспособностью концентрировать мочу моча может содержать только следы натрия и хлора. Концентрация натрия в плазме крови повышена. В противоположность натриевому истощению потеря жидкости из плазмы при водном истощении сочетается с соответствующей потерей жидкости из эритроцитов, поэтому процентное содержание эритроцитов по гематокриту может остаться без изменений. Концентрация белков в плазме крови повышена в такой же степени, что и концентрация $Na^{\cdot}$.

В клинической картине синдрома водного истощения особое значение приписывается наступающим в тяжелых случаях ангидремическим расстройствам кровообращения, вызываемым уменьшением объема внеклеточной жидкости. Для тяжести шокового состояния решающим является снижение объема плазмы крови, повышение показаний гематокрита и снижение потребления кислорода. В результате гиповолемии и концентрирования крови кровяное давление снижается на $1/4$ исходной величины. Появляющаяся при этом аноксия ведет к перераспределению кровообращения: кровоснабжение сердца, мозга и печени лучше поддерживается, чем кровоснабжение почек и конечностей.

По величине водного дефицита различают 3 стадии водного истощения:

1. *Начальная стадия.* Водный дефицит в 2,5% веса тела (т. е. потеря 1,5 *л* воды у человека весом в 70 *кг*) не вызывает никаких симптомов, кроме сильного ощущения жажды.

2. *Стадия средней тяжести.* Водный дефицит достигает 6% веса тела (т. е. потеря 4,2 *л* воды). Клинически она выражается в тяжелом ощущении жажды, сухости слизистых оболочек, олигурии, слабости и болезненном общем виде. Пострадавший остается еще работоспособным.

3. *Очень тяжелое состояние водного истощения.* Водный дефицит достигает 7—14% веса тела (5—10 *л*). Клинические симптомы те же, что во второй стадии.

Психическая работоспособность сильно снижена, отмечается состояние апатии и спутанность сознания. Тяжелое водное истощение может повести к психическим расстройствам. Жизненно опасными являются потери около $^1/_3$ внеклеточной жидкости.

ВОДНОЕ ОТРАВЛЕНИЕ

Избыточный прием или задержание воды в теле приводит к снижению концентрации электролитов во внеклеточной жидкости, к состоянию гипонатриемии и к водному отравлению.

Водная нагрузка. В осмотических защитных реакциях организма после соответствующих экспериментальных нагрузок целесообразно различать фазу первичных приспособительных реакций, разыгрывающихся между отдельными жидкостными секторами, и длительно функционирующую конечную фазу.

Водную нагрузку можно рассматривать как разведение внеклеточной жидкости. Выравнивание возникающего перепада осмотического давления между внеклеточной и внутриклеточной жидкостями, согласно Лифу и сотр. (Leaf a. al., 1954), может теоретически происходить в результате следующих процессов: 1) перехода воды из внеклеточной жидкости в клетки; 2) выхода солей из внутриклеточной жидкости во внеклеточный сектор; 3) «активного выкачивания» из клеток воды, устремляющейся в них по закону осмоса; в результате чего, несмотря на гипотонию внеклеточной жидкости, осмотическая концентрация внутри клеток остается неизменной.

Экспериментальные данные Лифа и сотр. (1954) подтвердили, что имеет место переход воды из внеклеточной жидкости в клетки. Лиф высчитал объем распределения внутривенно введенной воды по изменению концентрации $Na^{\bullet}$ в плазме крови до и после водной нагрузки:

$$v = W \cdot \frac{C_2}{C_1 - C_2},$$

где v — объем распределения введенной воды;
W — количество введенной воды;
C_1 и C_2 — концентрации $Na^{\bullet}$ до и после водной нагрузки.

Введенная вода распределяется, по данным Лифа, в пространстве, равном 61,2% веса тела. Одновременно

измеренное с помощью дейтерия общее содержание воды в теле равно 63% веса тела. Совпадение обеих величин говорит о верности расчета Лифа. Наступающее после разведения внеклеточной жидкости равномерное распределение воды между внеклеточным и внутриклеточным секторами значительно смягчает возникающую вначале гипотоничность внеклеточной жидкости. Однако при этом должны страдать осмотическая и объемная константы клеток.

Конечное выравнивание нарушений объема и осмотического давления после водной нагрузки происходит в норме быстро и точно с помощью рефлекторного гормонального механизма.

Понижение осмотического давления в тканях в результате водной нагрузки рефлекторно через тканевые осморецепторы вызывает торможение секреции антидиуретического гормона гипофиза, что, в свою очередь, приводит к ограничению регулируемой (факультативной) реабсорбции и к увеличению диуреза. После скрытого периода в 15 *мин* наступает профузный водный диурез, достигающий максимума через 50 *мин*. Диурез происходит за счет внеклеточной жидкости. В результате прогрессивного повышения ее осмотической концентрации происходит переход избыточной воды из клеток и благодаря этому через несколько часов полностью восстанавливается постоянство осмотического давления и объема всех жидкостных секторов тела.

Водная нагрузка при недостаточности солей. При недостаточности солей тенденция к восстановлению объема жидкостей тела после водной нагрузки чрезвычайно затянута по времени. Так, Керпель-Фрониус и Батлер (1935) после введения зондом 150—200 *мл* воды у кроликов, у которых с помощью диуретина была вызвана потеря солей, находили глубокую гипонатриемию и повышение веса тела; величина диуреза отставала от количества введенной жидкости.

Аналогично протекали опыты Уилкинсона и Маккенса (1940) на лишенных солей кроликах: диурез после водной нагрузки составлял у контрольных кроликов 8 *мл/м*^{2}, у лишенных солей кроликов — 5,4 *мл/м*^{2}.

У лишенных солей собак и крыс диурез после водной нагрузки также затянут (Бристоль — Bristol, 1951).

Зависимость диуреза от концентрации $Na^{\cdot}$ весьма убедительна. Приведенные данные делают понятным, почему у лишенных солей животных легко получить «отравление водой» при даче меньшего количества воды, чем у контрольных.

Чижек и сотр. (Cizek, Semple, Huang, Gregerson, 1951) отметили у животных, хронически лишенных соли, постепенное повышение спонтанного приема воды до 385% по сравнению с контрольными. Полидипсия через 7—10 дней после отнятия соли достигала своего максимума и длилась несколько недель. Мочеотделение было высоким, а удельный вес мочи — низкий. Полидипсия появлялась, несмотря на гидратацию клеток и гипосалемию; повышение спонтанного приема воды и диурез поддерживались в течение несколько дней после потери соли.

Этот приспособительный механизм, клинически похожий на diabetes insipidus, возможно, возникает в результате стимуляции функции коры надпочечников хроническим недостатком солей.

Чрезмерный прием воды может привести к состоянию водного отравления, которое в норме предупреждается с помощью быстро наступающего водного диуреза. Экспериментально водное отравление можно получить у животных (особенно легко у молодых) путем введения больших количеств воды через пищеводный зонд (Вие, Ларсен и Раунтри — Weir, Larsen a. Rowntree, 1922; Л. О. Резникова, 1950, 1951; В. И. Инчина, 1956).

Эксперименты на животных показали, что после повторных каждые полчаса введений 50 *мл/кг* воды в течение 4—6 *ч* наступает тяжелое болезненное состояние, сопровождающееся тошнотой, рвотой, дрожанием, мышечными подергиваниями, тоническо-клиническими судорогами и ступором. При продолжении введения воды наступает коматозное состояние и смерть.

Клиническое водное отравление. Причины возникновения состояния водного отравления в клинической практике могут быть разделены на 3 группы:

1) Разведение жидкостей тела в результате приема воды, превышающего почечную способность к ее выделению.

2) Комбинация дефицита солей с избыточным введением воды.

3) Состояния отека, при которых с лечебной целью вызываются потери солей при отсутствии параллельных соответствующих потерь воды.

Разведение жидкостей тела можно наблюдать у тяжелых больных, питаемых с помощью зонда (вследствие своего тяжелого состояния они не могут сказать, испытывают ли они ощущение жажды); при diabetes insipidus, при котором продолжается повышенное снабжение водой, несмотря на лечение питрессином, а также при избыточном введении 5%-ного раствора глюкозы после операции, в особенности при анурии.

Главной причиной водного отравления в клинике у больных является неадекватное мочеотделение (анурия или олигурия) при заболевании почек при условии усиленного искусственного введения жидкостей (Раунтри — Rowntree, 1922; Циммерман и Вангештин — Zimmerman a. Wangensteen, 1952). При всех состояниях, вызывающих повышенное выделение антидиуретического гормона, повышенное введение воды является опасным, как, например, при рефлекторной анурии в ответ на боль или ранение (Ле-Квесн — Le Quesne, 1954), при кровопотерях и наркозе (в особенности морфином), вызывающих олигурию. Пониженная способность выведения воды может сохраняться в течение недели и более после операции. В этом состоянии водное отравление может наступать постепенно (Уинн и Роб — Wynn a. Rob, 1954).

В особенности опасно введение больших количеств воды при пониженной функции почек: в состоянии шока, при почечных заболеваниях, анурии или олигурии.

Симптомы водного отравления могут быть легко смешаны с симптомами токсикозов грудных детей.

Иногда больным намеренно вводят большое количество воды, например при пробе на выделение воды при почечных заболеваниях, в качестве пробы при аддисоновой болезни и иногда в качестве провокационной пробы при подозрении на эпилепсию.

В норме достигается максимальная диуретическая реакция при введении водной нагрузки, равной 2% веса тела. При внезапном введении большего количества воды могут проявиться токсические симптомы.

Эффекты, наблюдающиеся при водном отравлении у людей, заключаются в утомлении, спутанности созна-

ния, головной боли, тошноте и рвоте. Больные, у которых водное отравление обнаруживается в течение 48 *ч* после операции, проявляют преимущественно мозговые симптомы с судорогами, за которыми может последовать роковая кома, если случай не был вовремя распознан и подвергнут лечению.

Сравнение возрастания общего содержания воды в теле и падения общей концентрации катионов во внеклеточной жидкости говорит о том, что избыток воды распределяется между клетками и внеклеточной жидкостью, соответственно концентрации в них осмотически активных веществ (Уинн, 1955). Моча быстро становится разведенной с низкой осмомолярностью, но величина экскреции хлора возрастает (Андерхилл и Селик — Underhill a. Sallick, 1925). Этот хлоруретический эффект приводит к увеличению разведения жидкостей тела. Лиф, Бартер, Сантос и Рон (Leaf, Bartter, Santos a. Wrong, 1953) доказали, что хлоруретический эффект при водном отравлении наблюдается даже при снижении мочеотделения с помощью антидиуретического гормона. Они считают этот хлоруретический эффект гомеостатической реакцией на чрезмерное увеличение объема жидкостей тела. Рон (Wrong, 1956) доказал, что хлоруретический и натриуретический эффекты при водном отравлении не обусловлены повышением клубочковой фильтрации. Он полагает, что при водном отравлении секреция альдостерона снижена при посредстве регуляторного механизма, чувствительного к изменению объема циркулирующей крови.

Основным биохимическим показателем водного отравления является резкое снижение концентрации натрия в плазме крови.

Нормальный уровень $Na^{\cdot}$ в плазме крови исключает наличие водного отравления, низкий уровень $Na^{\cdot}$ в плазме может быть связан не только с водным отравлением, но и с натриевым истощением. При сильном водном отравлении концентрация $Na^{\cdot}$ в плазме часто ниже 120 *мэкв/л*. При натриевом же истощении не встречаются такие низкие концентрации $Na^{\cdot}$.

Важнейшими изменениями при водном отравлении являются значительное падение концентрации электролитов в плазме крови (гипоэлектролитемия) при большей частью неизменной реакции крови, увеличение объ-

ема плазмы крови, снижение концентрации белков плазмы крови и гемоглобина. Часто возникают гемолиз и гематурия.

Водное отравление можно предупредить путем ограничения приема несолевой жидкости до количества, при котором объем мочеотделения не превышает 1 *л*.

Эффективность лечения водного отравления внутривенным введением гипертонических солевых растворов указывает на то, что симптомы водного отравления связаны с гипотоничностью жидкостей тела, а не с увеличением их объема.

Изотонические солевые растворы неэффективны и, возможно, опасны при лечении водного отравления.

ГИПОНАТРИЕМИЯ И НАТРИЕВОЕ ИСТОЩЕНИЕ

Величины осмотического давления крови ниже 300 *момс/л* обозначают гипоэлектролитемией, а концентрации $Na^{\bullet}$ крови ниже 135 *мэкв/л* — гипонатриемией.

Различают две группы гипонатриемии: 1) в результате потери солей; 2) вследствие рассмотренного нами выше разведения жидкостей тела (при водной нагрузке).

Натриевое истощение было впервые экспериментально изучено Керпель-Фрониусом (1935) на животных и Мак-Кенсом (1936) на людях. Экспериментальным примером тяжелого натриевого истощения может служить изолированное извлечение солей при перитонеальном диализе.

Потери солей. Осморегуляторные реакции после потери солей несравненно более сложны, чем реакции, возникающие после водной нагрузки.

Дарроу и Яннет (1936) описали приспособительные реакции, происходящие непосредственно после экспериментальной потери солей путем диализа у собаки. Эти приспособительные реакции происходят исключительно за счет передвижения воды: из гипотонической внеклеточной жидкости вода устремляется в клетки, пока не установится выравнивание осмотического давления между обоими секторами. В результате этого потеря солей изменяет концентрацию $Na^{\bullet}$ в плазме крови, т. е. во внеклеточной жидкости, лишь в такой степени, как будто $Na^{\bullet}$ растворен не только во внеклеточной жидкости, но во всех жидкостях тела. Иначе говоря, передвижение

воды в клетки смягчает гипонатриемию, вызванную потерей $Na^{\bullet}$ (рис. 21).

Первоначальное осмотическое выравнивание происходит за счет нарушения постоянства объема: возникает дегидратация внеклеточной жидкости и гидратация клеток; при этом общее содержание воды остается неиз-

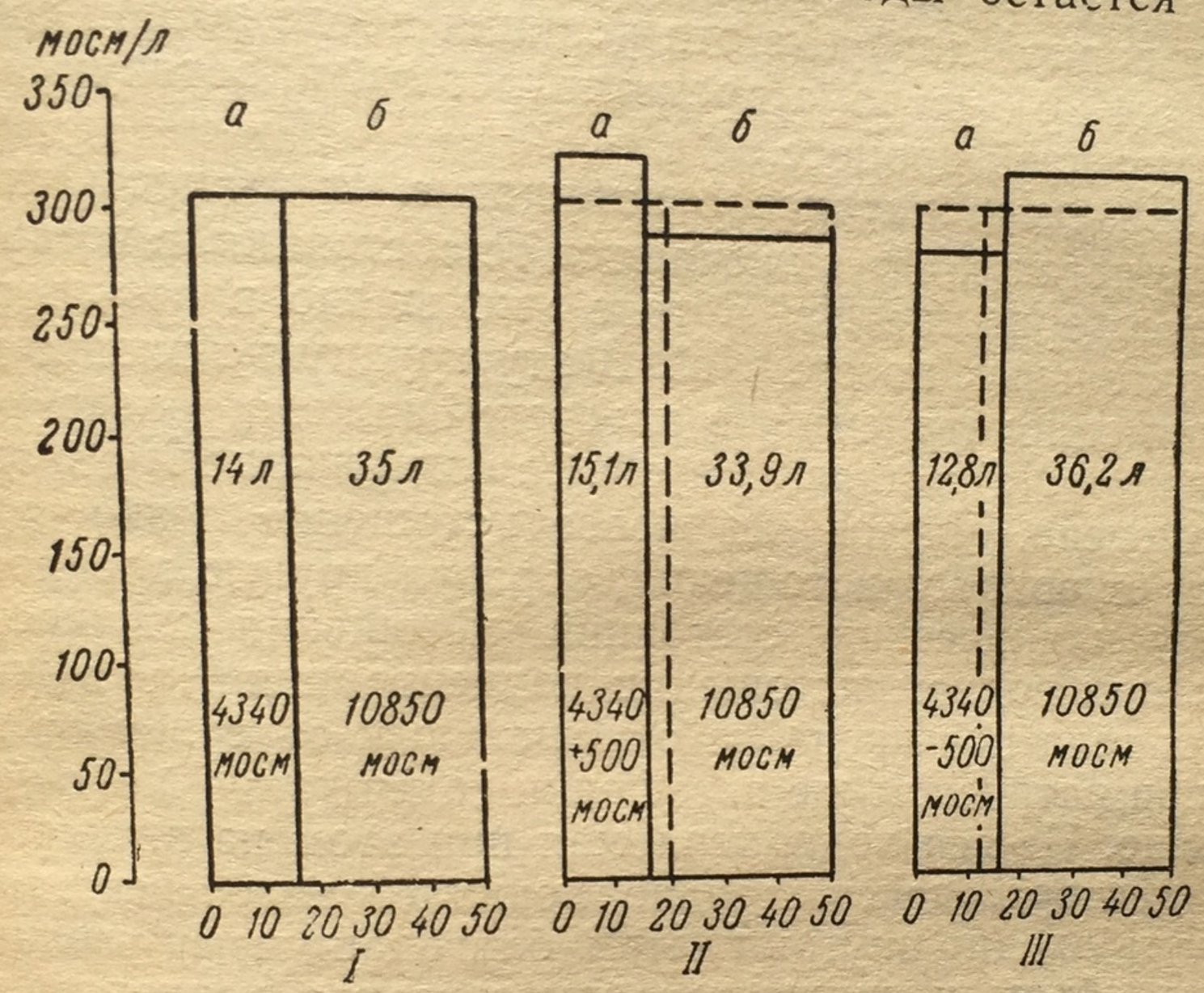

Рис. 21. Осморегуляция у собаки при экспериментальной солевой нагрузке и после извлечения солей путем диализа (по Дарроу у Яннет, 1236, модифицировано по Гемблу, 1947).

I — нормальные величины; *II* — нагрузка 500 *мосм* NaCl; *III* — извлечение 500 *мосм* NaCl; *а* — внеклеточная жидкость; *б* — внутриклеточная жидкость

менным. Окончательное же приспособление происходит за счет потери воды. Возникшая в результате потери солей гипотоничность нормализуется в результате усиленного диуреза вследствие торможения секреции антидиуретического гормона (как при водной нагрузке). Повышение концентрации электролитов во внеклеточной жидкости, после выведения осмотически излишней воды, приводит к исчезновению гидратации клеток.

Таким образом, механизм окончательного равновесия состоит в восстановлении осмотической концентрации за счет де-

гидратации внеклеточной жидкости при нормальном объеме внутриклеточной жидкости.

Опыты с изучением водно-солевого баланса на людях и животных подтвердили наличие описанных процессов при потере солей. В противоположность явлениям при водной нагрузке эта реакция после потери солей протекает не быстро, а представляет собой затянутый на несколько дней процесс.

Клиническое натриевое истощение. В синдром «натриевого истощения» включаются те состояния, в которых общее содержание $Na^{\bullet}$ в теле уменьшено в результате действительных потерь $Na^{\bullet}$. В эту группу не входят состояния гипонатриемии, в которых снижена только концентрация $Na^{\bullet}$ в плазме, а общее содержание $Na^{\bullet}$ в теле не изменено. Чистое натриевое истощение резко отличается от водного истощения, образуя другую крайность в ряду клинических состояний истощения жидкостей тела: при водном истощении концентрация $Na^{\bullet}$ в жидкостях тела повышена по отношению к содержанию воды, при натриевом же истощении содержание $Na^{\bullet}$ в теле снижено. Не вся вода, теряемая при этом из внеклеточного сектора, действительно покидает тело, некоторая ее часть входит внутрь клеток, благодаря чему увеличивается объем и снижается осмотическая концентрация внутриклеточной жидкости (Дарроу и Яннет, 1935) (см. рис. 20).

Низкий прием $Na^{\bullet}$ с пищей сам по себе не приводит к заметному натриевому истощению, так как он быстро компенсируется соответствующей задержкой $Na^{\bullet}$, благодаря усиленной его реабсорбции в почечных канальцах в результате рефлекторного повышения секреции альдостерона.

Однако недостаточный прием $Na^{\bullet}$ может утяжелить состояние натриевого истощения, вызванного другими причинами.

Причинами натриевого истощения в клинической практике являются чрезмерные потери $Na^{\bullet}$ с пищеварительными соками, при усиленном потоотделении и при некоторых почечных заболеваниях.

Наиболее частой причиной тяжелого натриевого истощения являются потери пищеварительных соков при рвоте, поносе, отсасывании или выделении соков из фистул после операций на пищеварительном тракте. Потери пищеварительных соков могут по объему достигать нескольких литров и более; общее состояние может утяжелиться при лишении больных приема $Na^{\cdot}$.

При потерях изоосмотических жидкостей пищеварительных соков снижается в первую очередь объем внеклеточной жидкости. При этом не нарушается осмотическое равновесие между внеклеточной и внутриклеточной жидкостями, поэтому вода из клеток не поступает во внеклеточную жидкость. Следовательно, потери изоосмотических жидкостей происходят исключительно за счет внеклеточной жидкости. Объем же внутриклеточной жидкости остается неизменным. Объем внеклеточной жидкости при этом быстро исчерпывается. Кровь становится концентрированной (высокие показания гематокрита, повышенная концентрация белков плазмы). Концентрация $Na^{\cdot}$ в плазме крови и осмотическое давление внеклеточной жидкости остаются неизменными. Снижение объема внеклеточной жидкости вызывает повышение канальцевой реабсорбции $Na^{\cdot}$, ощущение жажды и повышенную секрецию антидиуретического гормона, что ведет к повышению реабсорбции воды и к выделению небольшого количества концентрированной мочи.

При больших потерях изоосмотических жидкостей уменьшение объема внеклеточной жидкости является более значительным, что отражается на кровообращении: снижается минутный объем крови, распределение крови на периферии изменяется и уменьшается кровоснабжение кожи и почек, что может привести к шоковому состоянию. Экскреция мочевины снижается в результате уменьшения клубочковой фильтрации и повышения обратной диффузии мочевины. В результате пониженного выведения мочевины и повышенного распада белков остаточный азот крови повышается и наступает «экстраренальная азотемия» (Цондек — Zondek, 1946) как выражение «функциональной декомпенсации почек» (Вельт — Welt, 1952).

Нормальные испражнения содержат очень мало $Na^{\cdot}$, так как в толстых кишках происходит усиленная реаб-

сорбция $Na^{\bullet}$ в обмен на $K^{\bullet}$, переходящий из эпителиальных клеток слизистой кишечника в просвет кишки. При жирном поносе испражнения содержат значительное количество $Na^{\bullet}$ в соединении с жирными кислотами.

Особенно большое количество $Na^{\bullet}$ выделяется при водянистом поносе, который может неизбежно вызвать тяжелое состояние натриевого истощения в течение нескольких часов при таких заболеваниях, как холера или стафилококковый энтерит. Слизистое отделение кишечника богато натрием и натриевое истощение можно наблюдать как осложнение ректального полипоза, при котором отделяется слизь без видимого водянистого поноса.

Эксудаты и транссудаты имеют концентрацию $Na^{\bullet}$, равную внеклеточной жидкости, но обычно они не теряются в достаточно больших количествах, чтобы вызвать натриевое истощение. Потеря же асцитической жидкости при парацентезе может вызвать шок в результате резкой потери $Na^{\bullet}$ и белка.

Потери $Na^{\bullet}$ с мочой имеют особый клинический интерес, так как они могут протекать некоторое время не будучи распознанными. Сама по себе полиурия не ведет к натриевому истощению; так, больные diabetes insipidus имеют нормальный баланс натрия. Наоборот, отсутствие полиурии не исключает потерь $Na^{\bullet}$ мочой; так, больные аддисоновой болезнью чаще страдают олигурией, которая осложняется натриевым истощением в результате усиленного выведения $Na^{\bullet}$ вследствие снижения его канальцевой реабсорбции из-за недостаточной секреции альдостерона.

Наиболее частой причиной потери $Na^{\bullet}$ мочой является осмотический диурез, так, например, гликозурия при не подвергающемся лечению диабете вызывает натриевое и калиевое истощение. Потери электролитов при почечных заболеваниях могут быть также приписаны осмотическому диурезу, в котором мочевина является нагрузочным растворенным веществом (Платт — Platt, 1950). Натриевое истощение можно наблюдать в полиурической фазе острого канальцевого некроза после восстановления проходимости мочевых путей и при некоторых других заболеваниях.

Потоотделение является менее частой причиной натриевого истощения. В норме при потоотделении вода те-

ряется в избытке по сравнению с NaCl, так как пот гипотоничен по отношению к крови. Поэтому усиленное потоотделение может скорее быть причиной водного, чем натриевого истощения. Однако чрезмерное питье воды при усиленной мышечной работе (марше) в жаркую погоду может в результате кумулятивных потерь соли привести к натриевому истощению, как при синдроме теплового истощения (Ледлл, Ватерлоу и Хадсон, 1944).

Клиническая картина натриевого истощения варьирует с величиной потерь $Na^{\cdot}$ и с временем, протекшим с момента его развития. Легкие состояния натриевого истощения могут наблюдаться при потерях около 100—150 *мэкв* $Na^{\cdot}$ у здоровых лиц, состоявших в течение нескольких дней на рисовой диете, или при пребывании в тропических условиях без замещения потерь $Na^{\cdot}$ пóтом. При этих условиях отмечается потеря аппетита и энергии, но никаких циркуляторных изменений не наблюдается. Однако люди в этом состоянии очень чувствительны к водным нагрузкам и легко могут дать при этом проявления водного отравления.

Большой дефицит $Na^{\cdot}$, порядка 300—500 *мэкв,* находят у больных при диабетической коме (Неберро, Спенсер и Стоуэрс — Nabarro, Spencer a. Stowers, 1952) и при острых потерях пищеварительных соков. При этом уровне натриевого истощения клинически проявляется уменьшение объема плазмы и интерстициальной жидкости, что выражается в повышении объема эритроцитов (по гематокриту) и концентрации белков в плазме, уменьшении минутного объема крови и падении кровяного давления. Понижение объема интерстициальной жидкости сказывается в потере эластичности и тургора тканей и в низком внутриглазном давлении.

Наиболее сильное натриевое истощение находят у больных с массивными или продолжительными потерями пищеварительных соков. У таких больных можно обнаружить потерю до 1500 *мэкв.* Такие больные находятся в глубоком шоке, снижение объема крови вызывает тахикардию, уменьшение кровообращения в конечностях (холодные конечности), дегидратационную лихорадку, олигурию и даже анурию.

Биохимические исследования имеют ограниченное значение при диагнозе натриевого истощения, так как

концентрация $Na^{\bullet}$ в плазме не отражает точно баланса натрия.

В первых стадиях натриевого истощения нормальная концентрация $Na^{\bullet}$ в плазме крови сохраняется за счет уменьшения объема внеклеточной жидкости (см. рис. 20). В дальнейшем же отмечается понижение содержания $Na^{\bullet}$ в плазме. Понижение внутриклеточного осмотического давления происходит в результате перехода части воды из внеклеточного сектора во внутриклеточный сектор.

Диагноз натриевого истощения зависит главным образом от анализа причины его возникновения и клинической картины.

ОСМОТИЧЕСКАЯ ГИПЕРТОНИЯ, ГИПЕРНАТРИЕМИЯ И ИЗБЫТОК НАТРИЯ

Осмотическую концентрацию плазмы свыше 330 *мосм/л* обозначают гиперсалемией, а концентрации $Na^{\bullet}$ в плазме свыше 150 *мэкв/л* — гипернатриемией.

Осмотическая гипертония внеклеточной жидкости возникает после введения гипертонического раствора солей $Na^{\bullet}$ или при описанном выше водном истощении (дегидратации).

Солевая нагрузка. Первичная приспособительная реакция после солевой нагрузки состоит в переходе воды из клеток во внеклеточный сектор, в результате чего смягчается первичная гипертоничность внеклеточной жидкости за счет нарушения постоянства объема обоих жидкостных секторов (см. рис. 22).

Повышение осмотического давления в тканях в результате солевой нагрузки вызывает через тканевые осморецепторы рефлекторное усиление секреции антидиуретического гормона гипофиза, что, в свою очередь, приводит к повышению факультативной реабсорбции и к ограничению мочеотделения. Однако при высокой солевой нагрузке, несмотря на максимальную активность антидиуретического гормона, возникает осмотический диурез.

Солевая нагрузка при свободном приеме воды. Первичная приспособительная реакция происходит так же,

как указано было выше, но окончательное выравнивание нарушения осмотического давления происходит посредством автоматического повышения выделения $Na^{\bullet}$, вследствие повышения фильтрационного заряда, поступающего к канальцам, а также стимуляции жажды и повышения секреции антидиуретического гормона, в результате чего вода поступает и задерживается в таком количестве, что изотония может быть тотчас же восстановлена за счет увеличения объема внеклеточной жидкости.

Последующие реакции — при нормальном осмотическом давлении — действуют медленно, поскольку речь идет о замедленном выделении солей.

Гембл (1951) установил, что у грудного ребенка после ежедневной добавки к его диете 10 *мМ* NaCl в течение 8 дней наблюдался положительный баланс $Na^{\bullet}$ и Cl'. Повышенное выделение почками солей начиналось только к концу наблюдения. Концентрация солей в крови оставалась практически неизменной, так как вместе с солью задерживалась и вода.

Лиф, Каутер и Ньюбар (Leaf, Cauter a. Newburgh, 1949) добавляли взрослым людям ежедневно 480 *мМ*

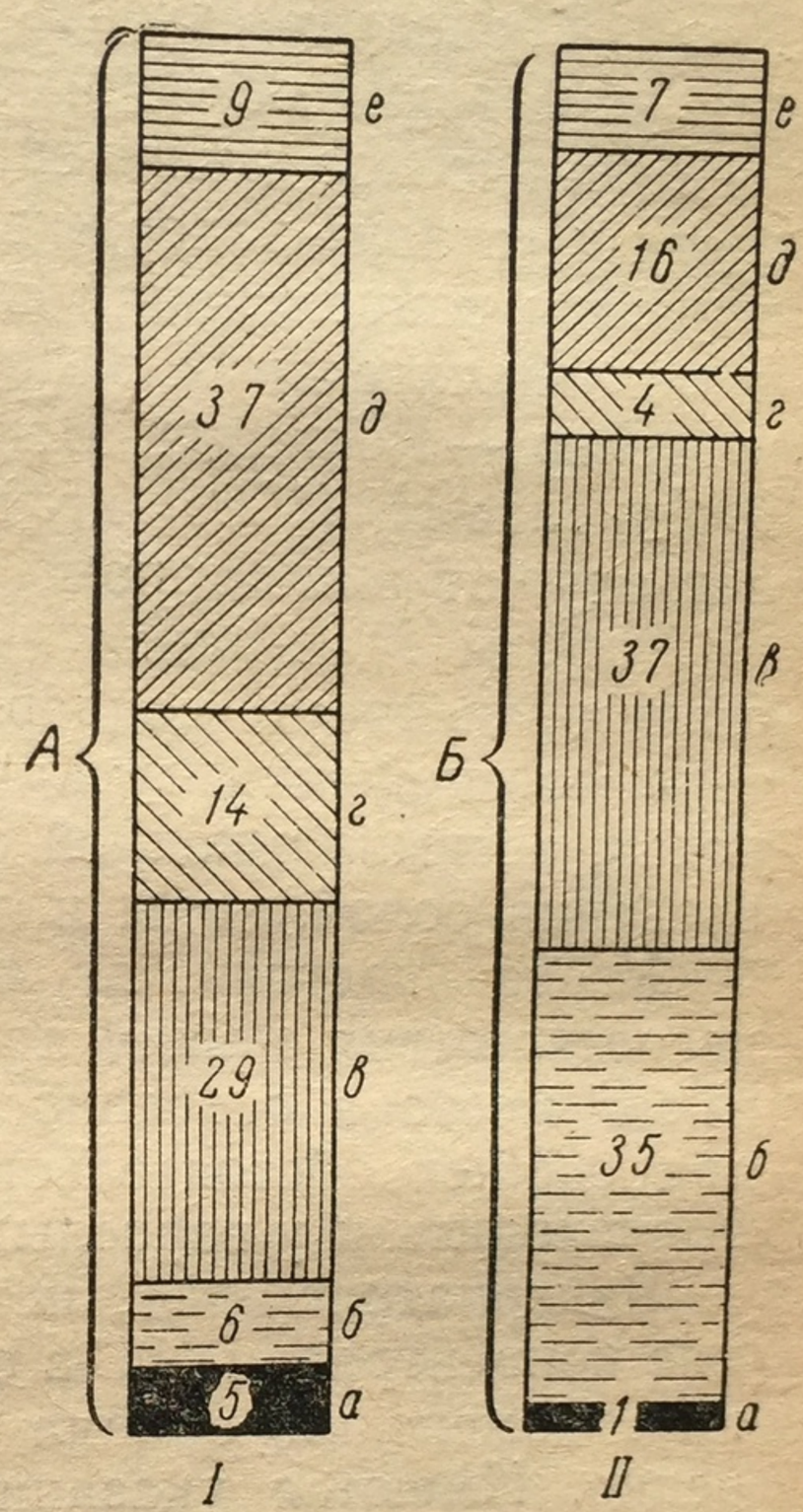

Рис. 22. Роль внеклеточных буферных систем при респираторных нарушениях щелочно-кислотного равновесия (по Гибишу, Берджеру и Питтсу, 1955).

I — респираторный ацидоз; *А* — общее увеличение катионов, связанных с буферами: *а* — катионы, связанные с белками; *б* — уменьшение лактатов; *в* — передвижение Cl' в эритроциты; *г* — передвижение $K^{\bullet}$ во внеклеточную жидкость; *д* — передвижение $Na^{\bullet}$ во внеклеточную жидкость; *е* — неизвестные катионы. *II* — респираторный алкалоз; *Б* — общее уменьшение катионов, связанных с буферами: *а* — катионы, связанные с белками; *б* — увеличение лактатов; *в* — передвижение Cl' из эритроцитов; *г* — передвижение $Ka^{\bullet}$ из внеклеточной жидкости; *д* — передвижение $Na^{\bullet}$ из внеклеточной жидкости; *е* — неизвестные катионы.

NaCl к обычной диете, при этом на третий день выделение достигало величины введения. Затягивание выделения $Na^{\cdot}$ следует связать с медленностью функциональных изменений секреции коры надпочечников.

Хроническое повышенное введение солей может привести к «сухой» задержке соли без соответствующего повышения концентрации солей во внеклеточной жидкости и без значительной задержки воды (Ромингер, Бергер и Мейер — Rominger, Berger u. Meier, 1929). Никольс Г. и Никольс Н. (1956) полагают, что в таких случаях скелет служит акцептором.

Работы Мак-Кенса (1956) доказали с убедительностью значение в поддержании постоянства жидкостей тела соотношения между выделительной способностью почек, ассимиляционной способностью тела и величиной введения солей, воды и азотистых веществ.

Угроза постоянству «внутренней среды», вследствие несоответствия между приведенными выше факторами, имеет место в особенности у детей грудного возраста; при особых обстоятельствах это несоответствие может происходить и у взрослых людей.

Гипернатриемия. Чистая гипернатриемия — повышение концентрации $Na^{\cdot}$ в плазме крови без сопровождающих изменений объема жидкостей тела — встречается редко. Имеются указания, что чистая гипернатриемия связана с гипертензией и повреждением сосудов, вызванным гипертензией. Она встречается также при некоторых формах водного истощения, при которых содержание электролитов в жидкостях тела увеличено по отношению к содержанию воды (так называемая гипертоническая дегидратация).

Наиболее обычным проявлением избытка $Na^{\cdot}$ в теле является общий отек, но образование отека требует задержки не только натрия и его анионов, но также и воды. При предотвращении задержки воды с помощью диуретиков избыток натрия может проявиться только в повышении концентрации натрия в плазме (гипернатриемии) без образования отека.

Избыток натрия. Избыток $Na^{\cdot}$, связанный с большим избытком воды и выражающийся в форме общего отека, имеет хорошо известные особенности. Основными показателями избытка $Na^{\cdot}$ являются: общий отек, повышение объема внеклеточной жидкости (плазмы и интерсти-

циальной жидкости), повышение концентрации $Na^{\bullet}$ в плазме крови, понижение процентного объема эритроцитов по гематокриту, понижение содержания белков в плазме крови (гипопротеинемия), задержка в теле $Na^{\bullet}$ и воды. В клинических случаях редко достигаются такие высокие величины гипернатриемии как в эксперименте. У грудных детей состояние гипернатриемии (гипертонической дегидратации) вызывает двигательное беспокойство. У взрослых появляются чувство страха, состояние угнетения и мышечные судороги.

Угрожающее жизни влияние острой, осмотической гипертонии не подлежит сомнению. Неразрешенным является вопрос, влияет ли осмотическая гипертония сама по себе или путем дегидратации клеток.

Повышенный прием $Na^{\bullet}$ с пищей играет относительно небольшую роль в образовании избытка $Na^{\bullet}$ в теле, так как в норме почки экскретируют избыточно принятый с пищей $Na^{\bullet}$ и он не накопляется в теле. При гипернатриемии ограничение приема $Na^{\bullet}$ само по себе не является эффективным средством для избавления от избытка $Na^{\bullet}$, так как при низконатриевой диете экскреция $Na^{\bullet}$ делается ничтожно малой.

Основной причиной возникновения избытка $Na^{\bullet}$ в теле является неспособность почек нормально реагировать на избыток увеличением его экскреции. Эта недостаточность может возникнуть в результате: 1) заболевания почек; 2) неадекватного кровоснабжения почек; 3) усиленной реабсорбции $Na^{\bullet}$ в результате повышенной секреции альдостерона.

Заболевания почек могут обусловить задержку $Na^{\bullet}$ или в результате снижения клубочковой фильтрации $Na^{\bullet}$ или повышения процента канальцевой реабсорбции $Na^{\bullet}$ по отношению к его фильтрации — нарушения клубочково-канальцевого равновесия. При остром канальцевом некрозе и при остром нефрите недостаточность канальцев связана с резкими морфологическими изменениями. Эти почечные расстройства ведут к общему отеку почечного происхождения.

Неадекватное кровоснабжение почек при олигемическом шоке (резком уменьшении объема циркулирующей крови) и при острой гипотензии приводят к снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации, в результате чего резко уменьшена экскреция натрия, что

приводит к задержке $Na^{\cdot}$, общему отеку и застойной сердечной недостаточности.

Как указано было выше, Бартер (1956) полагает, что это состояние связано с повышенным выделением альдостерона. Старые представления о механизме образования общего отека при сердечной недостаточности исходят из так называемой схемы «равновесия Старлинга»: при недостаточности сердечной деятельности, протекающей по правожелудочковому типу, происходит повышение венозного давления — гидростатическое давление в венозном колене капилляров становится выше, чем коллоидноосмотическое давление крови. В результате нарушения резорбции жидкости в кровеносное русло она скопляется в тканях, что внешне проявляется в виде отека. Повышающееся венозное давление вызывает застой крови в различных органах и, в частности, в почках. Застой приводит к нарушению выделительной деятельности почек и задержке в организме воды и NaCl. Задержка гидрофильного иона $Na^{\cdot}$ в свою очередь усиливает задержку воды и вызывает гиперволемию, что увеличивает отек. Таким образом, по этой схеме повышение венозного давления является первичным, а задержка воды и $Na^{\cdot}$ в организме — следствие этого сдвига.

Современные экспериментальные и клинические данные ставят под сомнение это недавно еще бесспорное положение. Так, Барджер и сотр. (Barger et al., 1950, 1952, 1956) установили, что у собак с экспериментальной сердечной недостаточностью задержка $Na^{\cdot}$ и воды в организме возникает раньше, чем повышение венозного давления. Это было подтверждено и в клинических исследованиях Барджера (1955), Вильсона и сотр. (Wilson, Power, Kepler, 1940), Голдмена и Бессита (Goldman a. Basset, 1955); при быстром нарастании отеков задержка воды и $Na^{\cdot}$ в организме может достигать больших величин без каких-либо изменений венозного давления, которое нередко увеличивается лишь после появления отеков (В. В. Парин и Ф. З. Меерсон, 1958; И. А. Ойвин, 1959).

Гормональную природу задержки $Na^{\cdot}$ в организме и образования общего отека доказали Барджер с сотр. (1956) и Девис с сотр. (1955, 1957).

Барджер и сотр. (1956) установили, что задержка $Na^{\cdot}$ и последующая задержка воды в организме возни-

кают при декомпенсации сердца в результате активной реабсорбции $Na^{\cdot}$ в дистальном сегменте канальцев почки под влиянием гормонов коры надпочечников.

Девис и сотр. (1955, 1957) обнаружили, что у собак с экспериментальной недостаточностью кровообращения, отеком и асцитом наблюдается нарушение выделения $Na^{\cdot}$ не только почками, но и блокада всех путей выделения $Na^{\cdot}$ из организма, в результате которой резко уменьшено содержание $Na^{\cdot}$ в кале, поте и слюне.

Бонджиованни и Эйзенменгер (Bongiovanni a. Eisenmenger, 1951), Эйзенменгер, Блондхем (Blondheim), Бонджиованни и Кункель (Kunkel, 1950) показали, что и у людей при развитии отеков и асцита обнаруживается блокада всех путей выделения $Na^{\cdot}$ из организма: нарушается выделение $Na^{\cdot}$ почками, слюнными и потовыми железами, желудочно-кишечным трактом, уменьшается содержание $Na^{\cdot}$ в мокроте.

Девис и сотр. (1955, 1957) показали, что общий отек и асцит у собак с экспериментальным стенозом легочной артерии исчезают в ближайшие 48 *ч* после удаления обоих надпочечников. У адреналэктомированных животных можно было вызвать развитие отека, асцита и гиперволемии с помощью введения им минералкортикоидов, дезоксикортикостерона и альдостерона.

В дальнейшем авторами было показано, что у собак с хроническим декомпенсированным стенозом легочной артерии концентрация альдостерона в крови, оттекающей от надпочечников, в 4—6 раз больше, чем у нормальных животных.

ГИПОКАЛИЕМИЯ И КАЛИЕВОЕ ИСТОЩЕНИЕ

Калий является важнейшим внутриклеточным катионом. При гипокалиемии образуются в недостаточном количестве богатые энергией соединения аденозинтрифосфорной кислоты, играющие важную роль в энергетических процессах клетки, а также нарушаются процессы активного переноса $Na^{\cdot}$ из клеток.

Следует подчеркнуть связь калия с клеточным белком. Усиленный катаболизм белков, связанный с травмой, инфекцией, голоданием, ишемией тканей и аноксией, ведет к повышению концентрации $K^{\cdot}$ в плазме, хотя редко до токсичного уровня.

Указывают на значение калия в мышечном сокращении. Распространение возбуждения в мышце связано с наличием калия. Действие мышечного белка в качестве фермента, вызывающего, по В. А. Энгельгарту и М. Н. Любимовой (1939), сокращение мышцы, связано по Хеглину (Hegglin, 1952) с соответствующей концентрацией $K^{\bullet}$ в окружающей среде

Анаболизм белков связан с повышенным усвоением клетками $K^{\bullet}$, но не с такой скоростью, которая значительно уменьшила бы концентрацию $K^{\bullet}$ в плазме.

Важна роль калия в углеводном обмене. При образовании гликогена в клетках содержание $K^{\bullet}$ в плазме крови и в интерстициальной жидкости снижается, а содержание его в клетке при этом увеличивается. Быстрое всасывание больших количеств глюкозы ведет к падению концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови. При пополнении запасов гликогена во время восстановления после диабетической комы калий усиленно воспринимается клетками, что ведет к гипокалиемии.

Гормональные воздействия ведут к изменению концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови. Так, инсулин, адреналин, а в особенности кортикостероиды коры надпочечников: альдостерон и даже гликокортикоиды, ведут к снижению концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови. Этот эффект является результатом повышения экскреции $K^{\bullet}$.

Вазопрессин, экстракт щитовидной железы, гистамин, ацетилхолин и тирамин ведут к повышению концентрации $K^{\bullet}$ в плазме.

Проблема обмена $K^{\bullet}$ в одном отношении сложнее проблемы обмена $Na^{\bullet}$, в то время как большая часть обменного $Na^{\bullet}$ тела находится во внеклеточной жидкости и, таким образом, имеет доступ через плазму ко всем органам всасывания и экскреции, бóльшая часть калия находится внутри клеток в отдалении от органов всасывания и экскреции, к которым они могут получить доступ только через посредство внеклеточной жидкости.

Из общего содержащегося в теле количества калия около 3000 *мэкв* (что по весу соответствует 200 *г* KCl), во внеклеточной жидкости растворено только 60 *мэкв*, в концентрации в среднем 5 *мэкв/л*. Остаток — больше 2900 *мэкв* — находится в клетках. Это неравномерное распределение калия между жидкостными секторами тела зависит от того, что натрий активно вытесняется из

клеток во внеклеточную жидкость, а калий остается в клетках.

Хотя количество калия, содержащегося во внеклеточной жидкости, составляет лишь небольшую часть общего содержания калия в организме, оно имеет большое значение. Если в результате освобождения калия из клеток концентрация его во внеклеточной жидкости быстро возрастает, это оказывает большое влияние на деятельность всех возбудимых образований, в особенности на функцию миокарда.

Напротив, потери калия из организма большей частью оказывают меньшее влияние на его концентрацию вовнеклеточной жидкости (и в плазме крови). Падение концентрации калия в плазме часто можно наблюдать только в далеко зашедших фазах его недостатка в организме, когда теряется около $^1/_3$—$^1/_2$ его общего содержания. Поэтому при анализе нарушений обмена калия необходимо раздельно рассмотреть изменения общего содержания и баланса калия в теле и изменения концентрации калия во внеклеточной жидкости и в плазме крови.

Гипокалиемию, т. е. низкий уровень концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови, обычно находят при общем калиевом истощении. Однако Лоуэ (Lowe, 1953) нашел нормальную концентрацию $K^{\bullet}$ в плазме крови при относительном дефиците общего содержания $K^{\bullet}$ в теле; точно так же Блек и Милне (Milne, 1952) установили при экспериментальном истощении калия обратное отношение между концентрацией $K^{\bullet}$ в плазме и величиной общего дефицита $K^{\bullet}$ в теле. Объяснение этого расхождения, вероятно, лежит в приеме различных количеств $Na^{\bullet}$ подопытными людьми. Уже давно известно, что прием больших количеств $Na^{\bullet}$ с пищей вызывает отрицательный баланс калия (Бунге — Bunge, 1873; Гембл, 1951).

Экскретируемый $K^{\bullet}$ происходит из клеток. Эффект приема $Na^{\bullet}$ двоякий: натрий вытесняет из клеток калий, который может повысить концентрацию $K^{\bullet}$ в плазме, с другой стороны, повышенная экскреция $K^{\bullet}$ и увеличение объема внеклеточной жидкости ведет к снижению концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови.

Как правило, при избытке натрия концентрация $K^{\bullet}$ в плазме нормальная или пониженная. Наоборот, при на-

триевом истощении концентрация $K^{\bullet}$ в плазме часто высокая, несмотря на соответствующее калиевое истощение. Это было установлено Блеком (1953) у больных при диабетической коме, у которых одновременное калиевое и натриевое истощение сочетается с ацидозом, нарушением усвоения глюкозы клетками и повышением концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови.

Ацидоз повышает концентрацию $K^{\bullet}$ в плазме. Согласно Берлинеру, Кеннеди и Орлову (1951), повышенная секреция $H^{\bullet}$-ионов, угнетает экскрецию $K^{\bullet}$, что ведет к задержке $K^{\bullet}$ и повышению концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови и в клетках. Наоборот, алкалоз (метаболический и респираторный) связан со снижением концентрации $K^{\bullet}$ в плазме крови. Клинические эффекты калиевого истощения с низкой концентрацией $K^{\bullet}$ в плазме крови более тяжело протекают, если они сочетаются с алкалозом (Блек, 1953).

Экспериментальное калиевое истощение. У человека путем ограничения приема калия с пищей можно получить умеренную степень калиевого истощения до того, как задержка $K^{\bullet}$ почками предупредит дальнейшие потери $K^{\bullet}$. Такие исследования провели Блек и Милне (1952), Блед и Бессет (Blahd a. Bassett, 1953), Мур и др. (Moore, Edelman, Olney, James, Brooks, Wilson, 1954), Реймер, Скук и Ньюбар (Reimer, Schook a. Newburgh, 1951).

Швартц и Релмен (Schwartz, Relman, 1953) наблюдали у людей при злоупотреблении слабительными сильное калиевое истощение при отсутствии органических заболеваний.

Эксперименты на животных Даррох (1950) и Фоллис и сотр. (Follis, Ovent-Kailes, McCollum, 1941) дали обширные сведения о картине экспериментального калиевого истощения и о патологоанатомических изменениях при нем.

Умеренное калиевое истощение со снижением на 10% общего содержания $K^{\bullet}$ в теле (на 300 *мэкв*), на количество, сравнимое с тем, что теряется при диабетической коме или после неосложненной хирургической операции, не вызывает никаких симптомов у здоровых лиц. Экскреция $K^{\bullet}$ компенсаторно снижается до 10 *мэкв* в сутки. Блек и Милне (1952) наблюдали при этой степени ка-

лиевого истощения гипокалиемию и метаболический алкалоз.

Мур и сотр. (1955) подчеркивают, что для появления гипокалиемии и алкалоза при этой степени калиевого истощения требуется повышенный прием $Na^{\cdot}$. Потери $K^{\cdot}$ из тела при этой степени калиевого истощения превосходят содержание $K^{\cdot}$ во внеклеточной жидкости, и, следовательно, они происходят в большей своей части из внутриклеточной жидкости. Тем не менее, при этом не установлено никаких нарушений функции клеток.

Более суровое калиевое истощение со снижением на 10—30% общего содержания $K^{\cdot}$ в теле наблюдалось Фурменом (Fourman, 1954): у больных при этом можно было обнаружить мышечную слабость, апатию и раздражительность, жажду и отсутствие аппетита. Наблюдались также тетания, отек и некоторые изменения электрокардиограммы.

При калиевом истощении со снижением более чем на 30% общего содержания $K^{\cdot}$ в теле обнаруживались общие поражения функции клеток и животные умирали с характерными изменениями в органах и тканях.

Дарроу (1945) описал изменения состава жидкостей тела, выражающиеся в низкой внутриклеточной концентрации $K^{\cdot}$ и $P^{''}$ и повышенной концентрации $Na^{\cdot}$ и HCO_3' и низкой концентрации $K^{\cdot}$ во внеклеточной жидкости.

Гарднер, Мак-Леклен и Бермен (Gardner, Mac Lachlan a. Berman, 1952) нашли, что при калиевом истощении pH плазмы и внеклеточной жидкости повышен, а pH внутриклеточной жидкости понижен. Гистологические исследования Фолисса и сотр. (1941) установили поражения сердечной мышцы и почек при тяжелом калиевом истощении.

Коген, Швартц и Уоллес (Cohen, Schwartz a. Wallace, 1953) установили наличие некроза и деструкции волокон сердечной и скелетной мышц. Стенбури и Малер (Stanbury a. Mahler, 1957) обнаружили характерные поражения почек. Повреждения тканей и органов, подобные описанным, были обнаружены рядом исследователей также и у больных, умерших от тяжелого калиевого истощения (Гудоф и Мак-Брейд — Goodoff a. Mac Bryde, 1944; Перкинс и сотр. — Perkins, Petersen, Riley, 1950; Кий — Keye, 1952; Эйкор и Смит — Achor a. Smith, 1955).

Таким образом, тяжелое калиевое истощение характеризуется общими биохимическими нарушениями, вызывающими дисфункцию многих органов и тканей и значительные структурные изменения, приводящие часто к смертельному исходу.

Клиническое калиевое истощение. Указанные выше процессы, вызывающие гипокалиемию, влияют только на внутреннее распределение калия между секторами тела, но большая часть из них не изменяет внешнего баланса калия. Только чистая потеря K^+ из тела, обусловливающая отрицательный баланс калия, вызывает истинное калиевое истощение. Недостаточный прием калия может привести в некоторой степени к калиевому истощению, так как задержание калия в теле при низком его приеме менее эффективно, чем задержание натрия при аналогичных условиях. Почечные канальцы ориентированы в первую очередь на сбережение Na^+ и выделение H^+-ионов, в то время как калий, по-видимому, представляет собой только электростатическое дополнение, которое выравнивает общее количество выделяемых анионов.

Значительное калиевое истощение в клинической практике связано преимущественно с ненормальными потерями K^+ через пищеварительный тракт и почки.

Пищеварительные потери калия. Потери калия из верхних отделов пищеварительного тракта в качестве причины хронического тяжелого калиевого истощения имеют меньшее значение, чем потери калия с испражнениями. Частая рвота не может быть причиной калиевого истощения, так как концентрация K^+ в желудочном соке лишь немного выше концентрации K^+ в плазме крови: потеря 1 *л* желудочного сока соответствует только около $^1/_5$—$^1/_{10}$ нормального суточного приема K^+. По этой причине только массивные потери желудочного и кишечного соков при отсасывании желудочного или кишечного содержимого после хирургической операции и обильные выделения из фистулы могут привести к калиевому истощению, если потери K^+ не компенсируются усиленным приемом K^+.

В отличие от верхних отделов пищеварительного тракта в толстом кишечнике происходит значительный

переход калия в просвет кишки в обмен на натрий. Потери $K^{\bullet}$ с сформированными испражнениями в норме невелики, но они бывают весьма значительными при поносах, при язвенном колите (Лабрен и Мек-Эллин — Lubran a. McAllen, 1951), при стеаторрее (Гаррисон, Томсит и Барр — Harrison, Tompsett a. Barr, 1943), после избыточного приема слабительного (Шварц и Релмен, 1953) и даже после повторных клизм (Даннинг и Плям — Dunning a. Plum, 1956).

Калиевое истощение при применении катионообменивающей смолки описано Гринменом, Шейлером и Дановским (Greenman, Shaler a. Danowski, 1953) и Фурменом (1954).

Почечные потери калия. В норме 95% выделяемого калия экскретируется почками. Повышенная экскреция калия почками является реакцией на повышенную концентрацию $K^{\bullet}$ во внеклеточной жидкости в условиях перегрузки $Na^{\bullet}$ при ацидозе, при дегидратации и усиленном распаде белков. Однако эта экскреция только нормализует концентрацию $K^{\bullet}$ в плазме крови.

Калиевое истощение может наступить при повышенной экскреции калия под влиянием кортикостероидов коры надпочечников, которые или вводятся в больших дозах, или продуцируются в ненормально больших количествах при гиперплазии или новообразовании надпочечников (первичном гиперальдостеронизме) (Конн и Люис — Conn a. Lowis, 1956), при синдроме Кушинга (Вилсон, Пауэр и Кеплер, 1940), а также при вторичном гиперальдостеронизме, который наблюдается при сердечной недостаточности (Корт и Метьюс — Cort a. Matthews, 1954), при отеке в результате цирроза печени (Эйкава, Фелтс и Харрелл — Aikawa, Felts a. Harrell, 1953), при почечном синдроме, описанном Фоксом и Слободи (Fox a. Slobody, 1951), и при водном истощении.

Повышенная экскреция калия, приводящая к калиевому истощению, наблюдается также при применении ртутных диуретиков и ацетазольамидных соединений, в особенности при низком приеме калия с пищей, а также при алкалозе, как метаболическом (Холидей — Holiday, 1955), так и респираторном (Стенбери и Томсон — Stanbury a. Thomson, 1952), так как алкалоз повышает перенос $K^{\bullet}$ из внеклеточной жидкости в клетки по механизму Берлинера и сотр. (1951).

При диабетической коме почечные потери $K^{\bullet}$ являются общим результатом ацидоза и распада гликогена, мобилизующего $K^{\bullet}$ из клеток, и осмотического диуреза.

Большая часть почечных больных не теряет $K^{\bullet}$: при острой и хронической почечной недостаточности $K^{\bullet}$ задерживается почками в достаточной степени. Однако при пиелонефрите почки обнаруживают неспособность к задержке $K^{\bullet}$ (Малер и Стенбери — Mahler, Stanbury, 1956). При осложнении почечного заболевания гипертонической сердечной недостаточностью, вызывающей массивный сердечный отек, потери $K^{\bullet}$ могут иметь место в результате вторичного гиперальдостеронизма. Хронические синдромы почечной канальцевой дисфункции, как почечный канальцевый ацидоз и синдром Фанкони (Fanconi), могут осложняться калиевым истощением (Милне, Стенбери и Томсон, 1952).

Калиевое истощение может само по себе вести к почечной канальцевой дисфункции, поэтому дифференциальная диагностика больных с калиевым истощением, комбинированным с поражением почек, затруднительна (Мадер и Стенбери, 1956).

Некоторые из клинических эффектов калиевого истощения могут быть связаны с изменениями концентрации $K^{\bullet}$ в плазме. Хотя концентрация $K^{\bullet}$ во внеклеточной жидкости и в особенности в плазме крови не является основным определяющим фактором, все же регуляция ее играет важную роль вследствие сильного влияния изменений концентрации $K^{\bullet}$ во внеклеточной жидкости на нервно-мышечную функцию.

При гипокалиемии поражаются сердечная и скелетные мышцы, но согласно Беллету (Bellet, 1954) степень этих нарушений различна и не прямо пропорциональна степени гипокалиемии.

Эффекты гипокалиемии на сердце выражаются в аритмии, тахикардии, гипотонии, расширении сердца и в изменениях электрокардиограммы: снижении *ST* с удлинением *QT* и появлением волны *U* и отрицательным зубцом *T*.

В связи с гипокалиемией наблюдаются слабость скелетных мышц и даже парезы и параличи. При этом для данного уровня $K^{\bullet}$ в плазме крови нет постоянства симптомов: от легкой

слабости руки и арефлексии до общего паралича с поражением дыхательной мускулатуры. У больных с низкой концентрацией $Ca^{\cdot\cdot}$ и $K^{\cdot}$ в плазме крови изолированное компенсирование гипокалиемии сопровождается по Энгелю, Мартину и Тейлору (Engel, Martin, a. Taylor, 1940) появлением тетании. Фурмен (Fourman, 1954a) полагает, что тетания при калиевом истощении связана с внутриклеточными ионными нарушениями, а не с изменениями состава внеклеточной жидкости.

Во многих случаях в клинической практике невозможно отличить картины гипокалиемии и калиевого истощения. Их кардиотоксические эффекты подчас совпадают (Мур и др., 1954). Затруднительно также дифференцировать умеренное и тяжелое калиевое истощение. Только определение методом изотопного разведения или путем исследования баланса количества калия, которое действительно теряется больным из тела, может помочь в диагностике, прогнозе и лечении калиевого истощения.

Большая часть случаев умеренного калиевого истощения (при гастроэнтерите, диабетической коме и реакции на травму), с отрицательным балансом калия до 10% общего содержания $K^{\cdot}$ в теле, являются обратимыми и быстро реагируют на соответствующее лечение. Дефицит $K^{\cdot}$ быстро возмещается, как только больной начинает нормально есть. Единственными показаниями для специфического лечения солями калия являются гипокалемические парезы и наличие осложняющих факторов, которые могут способствовать продолжительным потерям калия.

Тяжелое калиевое истощение значительно менее часто встречается в клинической практике. Оно может быть причиной тяжелого и продолжительного заболевания, приводящего к смертельному исходу. Своевременное же его распознавание может привести к благоприятному исходу с помощью специфического лечения.

Тяжелое калиевое истощение, возникающее в течение нескольких дней, почти всегда вызывается желудочно-кишечными нарушениями со рвотой, поносами или в результате фистулезных потерь. Больные с фистулами пищеварительного тракта или острым гастроэнтеритом могут впасть в тяжелое калиевое истощение в течение

нескольких дней. Хроническое состояние тяжелого калиевого истощения почти всегда почечного происхождения.

Проявления тяжелого калиевого истощения разнообразны. Мышечная слабость эпизодического характера наступает после углеводной пищи, она же ускоряет парез у больных с пониженной концентрацией $K^{\bullet}$ в плазме. Из других симптомов следует отметить: мышечные боли, метеоризм, чувство недомогания, нефропатию калиевого истощения, отек.

У больных с тяжелым калиевым истощением концентрация $K^{\bullet}$ в плазме — ниже 3,5 *мэкв/л*, концентрация HCO_3' — выше 31 *мэкв/л* и концентрация Cl' снижена.

При уровне $K^{\bullet}$ в плазме ниже 3,5 *мэкв/л* суточное выведение $K^{\bullet}$ обычно менее 50 *мэкв*. Если оно много выше, делается заключение о почечном пути потерь калия и предпринимаются дальнейшие исследования, зависят ли эти потери от заболевания почек или же являются следствием первичного или вторичного гиперальдостеронизма.

ИЗБЫТОК КАЛИЯ И ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

Абсолютное увеличение содержания $K^{\bullet}$ в теле редко встречается в клинической практике. Повышение концентрации $K^{\bullet}$ в плазме при аддисоновой болезни и при некоторых почечных заболеваниях ранее рассматривалось как доказательство избытка калия в теле. Однако, по данным Мура и сотр. (1954), исследования с помощью изотопов показали, что несмотря на наличие гиперкалиемии общее содержание $K^{\bullet}$ в теле может быть даже снижено. По данным Годино и Левита (Gaudino a. Levitt, 1949), экспериментальная недостаточность надпочечников может повести к задержке калия в теле вследствие некоторого увеличения объема внутриклеточной жидкости за счет внеклеточной жидкости, объем которой уменьшается по мере потери натрия из тела. Подобное состояние у больных аддисоновой болезнью не было до сих пор описано, возможно, вследствие крайне высокой токсичности такого состояния, быстро ведущего к гибели, а также, возможно, вследствие того, что почеч-

ная экскреция K^+, в результате наличия канальцевой секреции K^+, при здоровых почках никогда не подавляется до такой степени, как экскреция Na^+.

Гиперкалиемия является более изученным синдромом как экспериментально, так и в клинической практике. Прием солей калия вызывает преходящее увеличение концентрации K^+ в плазме крови: после приема 10 *г* KCl (134 *мэкв/л*) отмечается повышение концентрации K^+ на 2 *мэкв/л*. Однако при пероральном введении калиевые соли не могут быть токсичными. Внутривенным же введением их животные могут быть умерщвлены.

Кемпбелл (Campdell, 1955) описал случай опасной гиперкалиемии при обменном переливании крови новорожденному.

Гиперкалиемия в клинической практике может быть обусловлена подавлением или отсутствием почечной экскреции калия или же быстрым освобождением K^+ из клеток.

Почечная экскреция калия может быть понижена при некоторых хронических почечных заболеваниях, однако благодаря канальцевой секреции калия она подавляется в меньшей степени, чем клубочковая фильтрация калия.

По этой причине значительная гиперкалиемия не обнаружена даже при клинической уремии.

Согласно Фишбергу (Fishberg, 1955), только увеличение распада тканей или высокий прием K^+, повышающий количество K^+, подлежащее экскреции, может в условиях уремии привести к гиперкалиемии. При острых почечных заболеваниях в олигурической или анурической фазе гиперкалиемия может угрожать больному, если не будет изъят K^+ из диеты путем отмены белков и дачи только углеводов или жиров (Меррил — Merrill, 1955). Опасность дачи солей калия при олигурических состояниях недостаточно еще оценена в клинике.

Значительная гиперкалиемия в результате переноса K^+ из клеток во внеклеточную жидкость наблюдается в клинике при повышенном распаде тканей, связанном с травмой и инфекцией, при ацидозе, диабетической коме, гемолитическом кризе и агональных состояниях с аноксией и общим метаболическим распадом.

Значительная гиперкалиемия наблюдается при аддисоновой болезни и адреналэктомии в результате резкого понижения почечной экскреции калия. Применение альдостерона и дезоксикортикостеронацетата (ДСА) повышает при этих состояниях выведение калия. Повышение концентрации $K^{\cdot}$ выше 6—7 *мэкв/л* ведет к характерным изменениям ЭКГ, к парестезиям в конечностях, в тяжелых случаях — к параличу конечностей. Наибольшая опасность состоит во внезапном параличе сердца (Меррил и др. — Merrill et al., 1950).

Наиболее важными клиническими эффектами гиперкалиемии являются действие $K^{\cdot}$ на сердце и восходящий паралич, способный также вызвать смерть в результате паралича дыхательной мускулатуры.

Лучшим способом избежать этих фатальных последствий является предупреждение развития значительной гиперкалиемии при анурии с помощью диеты, свободной от калия, специфического лечения инфекции и предупреждения чрезмерного катаболизма белков. У больных аддисоновой болезнью и адреналэктомированных гиперкалиемия может быть предупреждена кортизоном, альдостероном и дезоксикортикостеронацетатом.

ГЛАВА XVI

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

НЕДОСТАТОК АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА (НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ — DIABETES INSIPIDUS)

Основными симптомами несахарного диабета являются полиурия в результате неспособности образования концентрированной мочи и чрезвычайно сильная постоянная жажда. Суточное количество выделяемой мочи и выпиваемой жидкости составляет 10—15 *л*, достигая в отдельных случаях до 43 *л*. Моча — прозрачная, слабокислой реакции, не содержит белка и сахара. Удельный вес мочи очень низкий (1001—1005). Полиурия разви-

вается в течение нескольких дней. При недостаточном приеме воды быстро обнаруживается картина тяжелого водного истощения (дегидратации) с функциональными нарушениями нервной системы и кровообращения.

В результате высокого диуреза выступает другой кардиальный симптом несахарного диабета — мучительная жажда, приводящая к полидипсии. При полном удовлетворении этой жажды водный обмен сохраняется в равновесии и не возникают никакие изменения в осмотическом давлении жидкостей тела.

При недостаточном же удовлетворении потребностей в воде (у грудных детей и больных, находящихся в бессознательном состоянии) в течение нескольких часов возникает тяжелое водное истощение, которое может привести к состоянию коллапса, лихорадке и гиперсалемии.

Наряду с развивающейся ангидремией снижается величина клубочковой фильтрации и диуреза. Это обманчивое «улучшение» клинической картины несахарного диабета в результате принудительного или произвольного снижения приема воды является крайне опасным. Полиурия и полидипсия при несахарном диабете вызывают тяжелые расстройства: сонливость, утомляемость, неспособность к умственному и физическому труду, потерю аппетита и похудание. У больных несахарным диабетом удается нормализовать водный обмен с помощью заместительной терапии. Для этой цели применяют препараты питуитрина.

Идиопатическая форма несахарного диабета преимущественно наследственная, при которой поражаются главным образом представители мужского пола в раннем детстве (Левинджер и Эскамилла — Levinger a. Escamilla, 1955). Только тонкое гистологическое исследование обнаруживает при этом заболевании клеточную атрофию в ядрах гипоталамуса.

Приобретенная или органическая форма несахарного диабета возникает при поражениях области гипофиза и промежуточного мозга: опухолях гипоталамической области, воспалительных гранулемах, гнойных метастатических абсцессах. Иногда несахарный диабет развивается в результате травмы, в особенности при переломе основания черепа или после перенесенного энцефалита.

Изменение водного обмена при патологических повреждениях tuber cinereum и гипоталамической области давно отмечено в клинике. Это обстоятельство привлекло внимание исследователей к вопросу о влиянии гипоталамических ядер на мочеотделение и их отношении к несахарному диабету (diabetes insipidus).

Описано много случаев, в которых повреждение базальной части мозга у человека сопровождается повышением концентрации $Na^{\cdot}$ и Cl' в плазме крови (Энгштрем и Либман — Engström a. Liebman, 1953; Ротбаллер и Даггер — Rothballer a. Dugger, 1955). Эти факты были истолкованы как следствие повреждения гипоталамического «водного центра» и «центра, регулирующего обмен электролитов».

Со времени работ Камюса и Русси (Camus et Roussy, 1913), а также Бейли и Бремера (Bayley a. Bremer, 1921) известно, что разрушения гипоталамической области могут сопровождаться полиурией с потерей воды в количестве, иногда составляющем за сутки до половины веса животного. Эта полиурия стойкая, продолжительностью до двух лет (в случаях Камюса и Русси). Фишер, Ингрем, Хар и Ренсон (Fischer, Ingram, Hare a. Ranson, 1935), а также Ингрем, Фишер и Ренсон (1935) привели достаточно убедительные доказательства того, что именно супраоптическое ядро обусловливает появление несахарного диабета, так как изолированное повреждение этой области как у кошки, так и у обезъяны неизменно сопровождалось diabetes insipidus.

В своей монографии Фишер, Ингрем и Ренсон (1938) высказали предположение, что полиурия является результатом разрушения супраоптик-гипофизарного пути (см. рис. 16). Они обратили внимание на то обстоятельство, что после разрушения супраоптических ядер наступают дегенеративные изменения в гипофизе, и высказали предположение, что diabetes insipidus наступает в результате выключения из общего кровотока антидиуретического гормона гипофиза.

Предложенные Фишером и сотрудниками объяснения происхождения diabetes insipidus в результате разрушения супраоптик-гипофизарного пути получили общее признание, хотя некоторые моменты до настоящего времени не могут считаться достаточно выясненными.

Так, перерезка ножки гипофиза у обезьян сопровождается дегенеративными изменениями задней доли гипофиза, однако она не влечет за собой появления диабета (Келлер, Нобль и Гамильтон — Keller, Noble a. Hamilton, 1936).

Наложение скобки на ножку гипофиза вызывает несахарный диабет только в том случае, если скобка помещается достаточно высоко для того, чтобы произвести разрушение медиального бугорка инфундибулярной части гипофиза, находящейся непосредственно под супраоптическими ядрами (Мехони и Шихен — Mahoney a. Sheehan, 1936).

Наложение кольца (по А. Д. Сперанскому, 1935) на ножку гипофиза в опытах В. Л. Балакшиной (1936), хотя и приводило к выключению функции гипофиза, однако не вызывало полиурии: после указанной операции не наблюдалось никаких резких сдвигов в спонтанном диурезе собаки. Отмечалось только изменение в протекании почечных условных рефлексов.

Ингрем и Фишер (1936) обнаружили, что изолированное удаление задней доли гипофиза у кошки не сопровождается полиурией.

К такому же выводу пришел и Келлер (1937). Только в том случае, если удалению подвергаются задняя доля и ножка гипофиза, наступает стойкая полиурия. После перерезки ножки гипофиза ими были обнаружены у кошек явления ретроградной дегенерации в супраоптическом ядре.

Приведенные факты можно предположительно объяснить тем, что в гипоталамической области замыкаются рефлекторные реакции на мочеотделение, осуществляемые как по чисто нервному пути, так и по нервно-гормональному пути. Только выключение обоих путей приводит к полиурии. Выключение же только одного нервно-гормонального пути при разрушении только задней доли гипофиза, равно как и выключение одного нервного пути при денервации почки, не приводит к полиурии.

Дальнейшие исследования Келлера и сотр. (1936) и Рихтера (Richter, 1934) показали, что к возникновению несахарного диабета имеют отношение также и передняя доля гипофиза и щитовидная железа. Однако в этом вопросе еще много неясностей.

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ АЦИДОЗЕ

Нарушение водно-солевого обмена при сахарном диабете связано с недостаточным образованием поджелудочной железой инсулина и липокаина и развивающимися в результате этого глюкозурией и ацидозом. Наступающая при этом гипергликемия приводит к тому, что количество фильтруемой в единицу времени глюкозы превышает резорбционную способность проксимальных канальцев по отношению к глюкозе и последняя появляется в конечной моче (глюкозурия). Однако при этом существенно повышается количество осмотически активных веществ, поступающих в дистальные канальцы, в результате чего наступает осмотический диурез с усиленным выведением воды (полиурия) и электролитов, в первую очередь $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$. Потери воды и глюкозы ведут к усиленной жажде и голоду (полидипсии и полифагии). Жиры утилизируются в повышенном размере. Однако конечное окислительное превращение углеводов затруднено, вследствие чего происходит накопление кетоновых тел, ведущее к ацидозу. При недостаточном снабжении организма водой и $Na^{\cdot}$ в соответствии с их усиленным выведением мочой может наступить состояние дегидратации (водное и натриевое истощение), что приводит к уменьшению объема внеклеточной жидкости и количества циркулирующей крови. Таким образом, под приямым влиянием усиленно выделяемой мочой глюкозы нарушается регуляция объема и состава внеклеточной жидкости. Потери воды при диабетическом ацидозе, согласно Мечу и Плейтнеру (Mach R., Mach E. a. Plattner, 1953), равны в среднем 4—5 *л* в сутки, а в отдельных случаях достигают 10 *л*.

Количество выделяемой почками воды находится в прямой зависимости от количества выделяемой в единицу времени глюкозы.

Потери воды через легкие особенно велики при состоянии ацидоза, когда легочная вентиляция повышается чуть ли не в 7 раз, доходя до 35 *л* в минуту. При этом потери воды через легкие достигают 3—4 *л* в сутки.

Большие потери воды при диабете, при соответствующем снабжении больного водой и электролитами, могут и не нарушить в значительной степени водно-солевого равновесия. Вызывающая полидипсию жажда — мучи-

тельное, но одновременно и продлевающее жизнь проявление диабета. В возникновении ощущения жажды участвует и гипергликемия, вызывающая осмотическую гипертонию внеклеточной жидкости и дегидратацию клеток.

Крушение водно-солевого равновесия наступает в прекоматозном и коматозном состояниях, когда при нарушении сознания выпадает ощущение жажды, а рвота увеличивает потери воды и солей, благодаря чему в быстром темпе возникает их дефицит.

Решающим фактором в происхождении состояния дегидратации при диабетическом ацидозе является потеря электролитов. Согласно исследованиям баланса электролитов у диабетиков по прекращении лечения инсулином (Арчли и сотр. — Archley, Loef, Richards, Benedief, Driscoll, 1933; Батлер — Buttler, 1944), или после возобновления лечения инсулином (Мечи, Плейтнер, 1953), максимальные потери $Na^{\cdot}$ составляет 23,8%, обменного $Na^{\cdot}$ (700 *мэкв*), 27,3% общего содержания Cl' (600 *мэкв*) и 18,5% обменного $K^{\cdot}$ (600 *мэкв*). При обыкновенных состояниях без ацидоза потери электролитов составляют около половины указанных величин.

Речь идет, таким образом, о весьма значительных потерях электролитов, что должно быть принято во внимание при терапии диабетического ацидоза.

Арчли и сотр. (1933), Керпель-Френиус (1937), Бродский, Рапопорт и Вест (1950); Зельдин и Тарейл (Seldin a. Tarail, 1950) установили, что глюкозурия и вызванный ею осмотический диурез являются важнейшими факторами возникновения диабетического дефицита электролитов.

Дальнейшей причиной потери электролитов является их вымывание кетоно-кислотами, образующимися при диабетическом ацидозе. Кетоновые кислоты — относительно «крепкие» кислоты; они могут выделяться мочой только в соединении с катионами. Так как образование аммиака достигает своей предельной величины уже скоро после начала диабетического ацидоза, при остро начинающемся сильном образовании кетоно-кислот ими выносятся мочой большие количества катионов.

Потери $Na^{\cdot}$ приводят к ангидремическим расстройствам кровообращения и функциональной недостаточности почек. При диабетическом ацидозе ряд причин ве-

дет к потерям $K^{\cdot}$ из организма (до 20% общего содержания $K^{\cdot}$). Синтез гликогена ограничен и поэтому способность клеток к связыванию $K^{\cdot}$ снижена; синтез белков клетками в результате ацидоза также ограничен, благодаря чему сильно уменьшается способность к накоплению $K^{\cdot}$ в клетках и последний покидает клетки. Поступающий во внеклеточную жидкость $K^{\cdot}$ используется почками при метаболическом ацидозе для нейтрализации нелетучих анионов в моче.

Дальнейшими причинами потерь $K^{\cdot}$ являются гликогенолиз, разрушение клеток и распад фосфорных соединений в результате развивающегося ацидоза.

Внеклеточная концентрация других, преимущественно внутриклеточных, электролитов, как $Mg^{\cdot\cdot}$, $Ca^{\cdot\cdot}$ и $P^{\cdot\cdot\cdot}$, претерпевают такие же изменения, как $K^{\cdot}$ при диабетическом ацидозе во время комы и после лечения инсулином.

Снижение концентрации Cl' в плазме крови объясняется переходом Cl' в эритроциты, согласно «феномену Гамбургера».

В результате накопления органических кислот при диабетическом ацидозе значительно снижается концентрация бикарбонатов. Это падение щелочного резерва идет пропорционально увеличению концентрации кислот в зависимости от тяжести диабета и нарушения функции почек. По данным Кети и сотр. (Kety et al., 1949), в прекоматозном и коматозном состояниях концентрация бикарбонатов в плазме крови снижается до 2,9—7,5 *мэкв/л*, в среднем до 4,7 *мэкв/л*. Величина pH снижается до 6,8—7,14, в среднем до 6,98.

Описанные изменения состава внутриклеточной жидкости — снижение концентрации $K^{\cdot}$, $Mg^{\cdot\cdot}$ и $P^{\cdot\cdot\cdot}$ — редко достигают при коматозном состоянии такой степени, чтобы вызвать угрожающие жизни клинические симптомы. Большую опасность представляют осложнения при коме: расстройство кровообращения, выражающееся в циркулярном шоке в результате резкого снижения объема внеклеточной жидкости, и функциональная недостаточность почек, вызывающая азотемию. Коэффициенты очищения инулина, мочевины и в особенности креатинина резко снижены при коме в результате уменьшения клубочковой фильтрации, олигурии и даже анурии.

НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ГИПЕРФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Первичный гиперальдостеронизм. Первичным гиперальдостеронизмом или синдромом Конна (Conn, 1955) называют комплекс следующих симптомов: жажду и полиурию с длительным выделением гипотонической щелочной мочи, повышенное выделение $K^{\cdot}$ с гипокалиемией, которая может привести к мышечной слабости и пароксизмальным парезам и, наконец, к гипертонии со всеми переходами к злокачественной гипертонии. (Айрес, Гаррод, Тайт и Тайт, 1958). Причиной этого синдрома являются гиперплазия и опухоли надпочечников. Бо́льшая часть изменений обратима после удаления или субтотальной адреналэктомии.

При синдроме Конна никогда не образуется отеков: полидипсия менее выражена, чем полиурия, и больные скорее дегидратированы, чем отечны. Задержка $Na^{\cdot}$ хотя и предполагается, однако нет доказательства наличия длительного ограничения выделения $Na^{\cdot}$ мочой. Зато имеется длительное повышение выделения $K^{\cdot}$ и гипокалиемия. Это отсутствие задержки $Na^{\cdot}$ при одновременном повышении выделения $K^{\cdot}$ основано, вероятно, на механизме избавления (escape), которое в противоположность вторичному гиперальдостеронизму имеется при синдроме Конна так же, как и у здоровых лиц.

Выделение альдостерона мочой при синдроме Конна, как правило, много ниже, чем при вторичном гиперальдостеронизме (Айрес, Гаррад, Тайт и Тайт, 1958). В успешно удаленной опухоли — причине синдрома Конна — было найдено относительно много альдостерона, но еще больше кортикостерона (Медер и Айзери — Mader a. Iseri, 1955). В плазме крови в ряде случаев синдрома Конна были найдены большие концентрации 17-оксикортикостероидов. Г. Петерс (1960) на основании этих данных полагает, что синдром Конна является результатом повышенного выделения не только альдостерона, но и кортизонообразных кортикостероидов.

Вторичный гиперальдостеронизм. При ряде заболеваний у людей, которые протекают с задержкой $Na^{\cdot}$, Cl' и воды и образованием отека, при хронической сердеч-

ной недостаточности с застойными явлениями, гломерулонефрите и нефротическом синдроме, циррозе печени и др. Луитшер и сотр. (1956) обнаружили более значительное выделение альдостерона в моче, чем у здоровых лиц при тех же условиях питания. Это повышенное выделение альдостерона в моче является показателем усиленной секреции альдостерона, которая рассматривается как причина задержки натрия и воды.

Вульф, Кочорек и Бачборн (1957) представили данные о гиперсекреции альдостерона при декомпенсации сердечных пороков. У всех обследованных ими больных с асцитом и отеками выделение $Na^{\cdot}$ было значительно ниже величины его поступления. Содержание альдостерона в моче было резко увеличено у всех больных с декомпенсацией сердца, протекавшей по правожелудочковому типу и отсутствовало при левожелудочковой декомпенсации. Удаление асцитической жидкости парацентезом вызывает резкое увеличение содержания альдостерона с задержкой $Na^{\cdot}$, воды, благодаря чему постепенно восстанавливается асцит.

Болевая травма при операции, ранениях (Ляуредо — Llaurado, 1955), ожогах (Альгевер и Зигрист — Allgöwer u. Siegrist, 1957) и все состояния, объединенные под термином «stress», вызывают не только рефлекторную анурию в результате секреции антидиуретического гормона гипофиза, но и задержку в организме $Na^{\cdot}$ и воды с образованием отеков и асцита в результате повышения секреции альдостерона корой надпочечников.

Обнаруженная при декомпенсации сердечных пороков гиперсекреция альдостерона, по мнению ряда исследователей (Эйзенменгер, 1951; Барджер, 1956; В. В. Парин, 1958), вызывается рефлекторно под влиянием уменьшения минутного объема сердца. Барджер (1956) обосновал рефлекторно-адреналовый механизм задержки $Na^{\cdot}$ и воды в теле. Недостаточное наполнение кровью артериальной системы в результате уменьшения минутного объема является сильным раздражителем барорецепторов артериальной системы и тем самым источником рефлекторного возбуждения гиперфункции коры надпочечников и секреции альдостерона.

Согласно Россу (1959), механизм возникновения «вторичного гиперальдостеронизма» можно объяснить следующим образом: любое нарушение равновесия Стар-

линга, при котором ультрафильтрация воды и электролитов в артериальном колене капилляров не сопровождается их немедленной реабсорбцией в венозном колене капилляров, влечет за собой уменьшение объема циркулирующей крови и стимулирует альдостерон-регулирующий механизм[1].

Повышение секреции альдостерона ведет к задержке натрия и накоплению интерстициальной жидкости. Выход жидкости из капилляров и затруднение ее реабсорбции в кровяное русло продолжаются, что поддерживает состояние гиперальдостеронизма и усугубляет задержку натрия и накопление жидкости в тканях. Таким образом, повышение секреции альдостерона, призванное содействовать поддержанию константности объема циркулирующей крови и к предотвращению коллапса при кровопотерях, в данном случае уже не служит полезной цели, а является вредным, так как препятствует выведению из организма избытка Na^{+}, спадению отеков и исчезновению асцита. Такое состояние Каттан и Везен (Cattan et Vesin, 1956) назвали «болезнью гомеостаза».

Приспособительная в нормальных условиях полезная для организма реакция превращается в реакцию патологическую. И. П. Павлов дает следующее объяснение такому превращению: «Под влиянием патологических раздражителей приспособительные защитные реакции организма могут чрезвычайно возрастать и, подвергаясь перенапряжению, превращаться в реакцию патологическую, вредную для организма» (Двадцатилетний опыт. Полн. собр. тр., т. III, изд. 1949).

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (БРОНЗОВАЯ — АДДИСОНОВА — БОЛЕЗНЬ)

Нарушения водно-солевого обмена при бронзовой болезни обусловлены недостаточным образованием корой надпочечников глюко- и минерал-кортикоидов. Основные

---

[1] На основании многочисленных исследований последнего времени Девис, Ларах, Гросс (Davis, Laragh, Gross) пришли к выводу, что уменьшение и замедление почечного кровотока, возникающее при различных нарушениях кровообращения и при поражениях почек, обусловливает избыточное выделение юкстагломерулярным аппаратом «системы ренин — ангиотрофин», которое и является главным и прямым стимулятором продукции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечника. — *Прим. ред.*

патологические отклонения связаны с нарушением активного переноса $Na^{\cdot}$ из клеток, в особенности активной реабсорбции $Na^{\cdot}$ в почечных канальцах, и с вторичными изменениями выделения почками других электролитов ($K^{\cdot}$, Cl' и HCO_3), в результате чего во внеклеточной жидкости понижается концентрация $Na^{\cdot}$, Cl' и HCO_3' и повышается концентрация $K^{\cdot}$.

Обусловленная усиленным выделением $Na^{\cdot}$ почками гипонатриемия, согласно положению Дарроу и Янит (1936), является причиной перехода из внеклеточного пространства в клетки и вызывает таким образом внеклеточную дегидратацию и ангидремию при одновременной гидратации клеток. Так, Гаррисон и Дарроу (1936) у адреналэктомированных животных установили гидратацию некоторых тканей, в особенности мышц. Наряду с большой потерей солей с мочой, несмотря на наличие ангидремии у этих животных, авторы не могли констатировать у них усиленного выведения воды почками.

Изменения в общем содержании воды (по коэффициенту распределения дейтерия) незначительны. Зато, согласно Гаудино и Левитт (1949), резко уменьшен (на 35%) объем мобильной части внеклеточной жидкости (инулинного пространства), физиологическим назначением которой является поддержание объема циркулирующей крови при потерях солей и воды.

Возникающая при этом ангидремия приводит к угрожающему жизни аноксическому шоковому состоянию (кризу), характеризующемуся гипогликемией, ацидозом, недостаточностью функции почек и тяжелыми мозговыми явлениями.

Указанные нарушения могут быть устранены и жизнь продлена с помощью заместительной терапии кортизоном и альдостероном.

Первичный гипоальдостеронизм. В противоположность первичному гиперальдостеронизму описан первичный гипоальдостеронизм, т. е. такая форма недостаточности коры надпочечников, при которой секреция кортизоноподобных кортикостероидов и зависящие от них процессы протекают без нарушений, но альдостерон даже при бедной натрием диете нельзя обнаружить в моче (Лихтвитц, Парлие, Гиоко и Делявиль — Lichtwitz, Parlier, Hioco et Delaville, 1956; Хадсон, Чобениен и Рилмен — Hudson, Chobanian a. Relman, 1957).

Этот первичный гипоальдостеронизм может проявиться в виде простой астении со склонностью к гипотонии, но чаще всего в виде тяжелой длительной гиперкалиемии с гиперкалиемическими нарушениями функции сердца.

НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОИДНЫХ СОСТОЯНИЯХ

В организме с нормальным водным обменом диуретическое влияние тироксина непостоянно, так как в норме величина диуреза зависит главным образом от взаимодействия двух других мощных гормональных систем: антидиуретического гормона и минералкортикоидов. Более существенным является действие тироксина на распределение воды между тканями и кровью. Для гипотиреоидных состояний характерна наклонность к задержке (ретенции) воды в тканях, к образованию отеков и к общей пастозности тканей. При гипертиреоидных состояниях, наоборот, отмечается отрицательный водный баланс с выделением больших количеств воды кожей и желудочно-кишечным трактом.

Диуретическое влияние тироксина отчетливо выражено в случае задержки в организме лишней воды — при отеках, при ретенции воды гипотиреоидного происхождения. Во всех этих случаях лечение тироксином оказывает благоприятный диуретический эффект, путем мобилизации воды из тканей и уменьшения процесса реабсорбции воды в почках, и водный баланс под влиянием тироксина становится отрицательным.

С. Г. Генес и Н. Г. Лесной (1956) в эксперименте на собаках с фистулой желудка установили, что под влиянием приема с пищей сырой щитовидной железы выведение избыточно введенной воды резко усиливается; после тиреоидэктомии выведение избытка воды значительно ослаблено; кормление же тиреоидэктомированных собак сырой щитовидной железой резко усилило выведение избытка воды.

Диуретическое действие передней доли гипофиза приписывается тиреотропному гормону гипофиза, осуществляющему свое влияние на функцию через посредство гормона щитовидной железы. Введение экстракта передней доли гипофиза тиреоидэктомированному животному

не дает обычного диуретического эффекта. Препараты щитовидной железы вызывают особенно резкий диуретический эффект у гипофизэктомированных животных, лишенных щитовидной железы.

ГЛАВА XVII.

НАРУШЕНИЯ ЩЕЛОЧНО-КИСЛОТНОГО РАВНОВЕСИЯ ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Различают две основные категории нарушений щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела: ацидоз и алкалоз.

АЦИДОЗ

Ацидоз представляет собой состояние щелочно-кислотного равновесия, при котором отмечается относительное возрастание анионов в теле, происходящее в результате избытка образуемых в обмене вещества анионов или недостатка катионов (метаболический ацидоз), в результате нарушений выведения почками анионов или сбережения катионов (почечный ацидоз) или в результате нарушений респираторного выведения CO_2 (респираторный ацидоз).

Метаболический ацидоз. Образование анионов в избытке по сравнению с катионами в процессе катаболизма пищи и тканей является нормальным физиологическим явлением: большие количества избыточных анионов образуются при высокой белковой диете. Образование анионов (лактатов и других органических кислот) возрастает при мышечном напряжении. Этому физиологическому нарушению щелочно-кислотного равновесия организм противодействует путем экскреции кислой мочи, расщепления кислот до CO_2 и воды выдыхания CO_2.

Клинический метаболический ацидоз. Метаболический ацидоз является наиболее частым и значительным нарушением щелочно-кислотного равновесия в клинике.

Патологическую избыточную продукцию анионов в клинике можно видеть при диабетическом кетозе, при котором конечное расщепление бикарбонатных фрагментов блокировано и образуются кетокислоты. Метаболи-

ческий ацидоз возникает всегда, когда во внеклеточной жидкости происходит накопление высоких концентраций нелетучих анионов. Таким путем голодание и у здорового человека приводит к кетонемии и к ацидозу.

Истощение катионов при избытке анионов также вызывает метаболический ацидоз, как, например, при сильном или продолжительном поносе, сопровождающемся потерей щелочного кишечного сока, при обильных выделениях сока из кишечной фистулы и при отсасывании кишечного содержимого после хирургической операции. Калиевое истощение при избытке анионов также вызывает общий ацидоз, который может быть, однако, замаскирован алкалозом внеклеточной жидкости.

Метаболический ацидоз может привести к снижению pH крови. Предел падения pH крови ограничивается соответствующим буферным катионом и способностью почек — выделять анионы и легких — выделять CO_2. Ацидоз выражается в снижении бикарбоната плазмы крови, в образовании сильно кислой мочи с высоким содержанием аммиака и в гиперпноэ (углубленном дыхании типа Кусмаула). В тяжелых случаях ацидоза может наступить состояние ступора вплоть до комы.

При некоторых клинических формах метаболического ацидоза $K^{\bullet}$ переходит из клеток во внеклеточную жидкость, а вода переходит в клетки; потери $Na^{\bullet}$ для нейтрализации кислых валентностей (анионов) в моче возрастает. Организм при полностью здоровых почках обнаруживает отрицательный баланс $Na^{\bullet}$. Это ведет к снижению объема внеклеточной жидкости. Повышенная легочная вентиляция ведет к усиленному выведению воды путем перспирации. Таким образом, ацидоз вызывает уменьшение объема внеклеточной жидкости в результате увеличения потери воды из организма (дегидратацию), выход $K^{\bullet}$ из клеток во внеклеточную жидкость и повышенное выведение $K^{\bullet}$ мочой. При хроническом метаболическом ацидозе этот процесс может привести к значительному калиевому истощению.

Экспериментальный метаболический ацидоз. Метаболический ацидоз искусственно вызывается путем применения NH_4Cl, $CaCl_2$ или HCl и $(NH_4)SO_4$. Путем потребления per os NH_4Cl в клинической практике и в эксперименте достигается ацидоз внеклеточной жидкости или снижение алкалоза. Возникновение образуемого таким

образом ацидоза происходит медленнее, чем при прямом применении HCl, поэтому такой ацидоз можно легче корригировать и регулировать. NH_4 превращается в печени в мочевину, так что во внеклеточной жидкости остается избыток Cl', который нейтрализуется катионами, выделяемыми из буферных солей.

А. Г. Гинецинский и сотрудники (1958) показали, что введение однократной дозы сернокислого аммония собаке вызывает нарастающее выделение натрия, калия и аммиака. При этом с полной отчетливостью проявляется деятельность почек, направленная на восстановление щелочного резерва и обеспечивающая экономию натрия, использованного в буферной реакции. Первоначальное нарастание выделения натрия прекращается через 4 *ч*, после чего начинается задержка его в организме. По истечении 9 *ч* скорость выделения натрия становится вдвое меньше, чем в период, предшествовавший возникновению ацидоза.

Введение однократной дозы сернокислого аммония вызывает четырехкратное увеличение образования аммиака в период максимума эффекта. Повышенное выведение аммиака сохраняется в течение 9 *ч* наблюдения.

В результате ацидоза в особенности сильно возрастает выведение калия, который мобилизуется для нейтрализации избытка сильной кислоты и не обменивается, подобно натрию, на аммониевый радикал в дистальном сегменте.

Большой интерес представляет изучение роли тканевых буферов в борьбе с ацидозом. Суон, Медиссо и Питтс (Swan, Madisso a. Pitts, 1954) вводили внутривенно собакам, у которых для устранения корригирующих изменений со стороны почек непосредственно перед опытом производилась нефрэктомия, 10 *мМ* соляной кислоты на 1 *кг* веса тела: количество, которое ведет к тяжелому, но не смертельному ацидозу. Авторы определяли объем внеклеточной жидкости с помощью радиактивного сульфата ($S^{35}O_4$), концентрации $Na^{\bullet}$, $K^{\bullet}$, Cl' и и HCO_3' в плазме крови и в эритроцитах, объем плазмы, гематокрит и pH крови.

Эти определения по сравнению с контрольными позволили рассчитать вызванные введением кислот ионные сдвиги между вне- и внутриклеточной жидкостями, т. е. между плазмой и эритроцитами. У испытуемых со-

бак pH крови снизился до 7,15—6,96, бикарбонат плазмы снизился до 17 *мэкв/л*, кроме этого, можно было установить значительное повышение концентрации $Na^{\cdot}$ и небольшое повышение $K^{\cdot}$ во внеклеточной жидкости.

Следует полагать, что эти ионы поступили из внутриклеточной жидкости во внеклеточную жидкость в обмен на $H^{\cdot}$.

Авторы вычислили, что из введенных кислот нейтрализовано во внеклеточной жидкости: 43% катионами бикарбонатов внеклеточной жидкости, 36% благодаря переносу внутриклеточного $Na^{\cdot}$ и 15% благодаря переносу внутриклеточного $K^{\cdot}$.

В результате обмена этих ионов на $H^{\cdot}$ pH клеток должен был стать значительно кислее. Таким образом, pH внеклеточной жидкости при введении кислот поддерживается за счет подкисления клеток. Без перехода катионов из клеток все содержание бикарбонатов в крови совместно с буферной способностью эритроцитов было бы полностью исчерпано.

Отдельные исследования показали, что у нормальных собак общее содержание бикарбоната во внеклеточной жидкости равно 102 *мМ*. Количество же введенной кислоты составляло 161 *мМ*.

Швартц, Иенсон и Рилмен (Schwartz, Jenson a. Relman, 1954) пришли к аналогичным результатам путем определения баланса $H^{\cdot}$-ионов при нагрузке NH_4Cl у людей (см. табл. 10).

Таблица 10

Баланс распределения $H^{\cdot}$-ионов после нагрузки NH_4Cl (в *мэкв*)

(по Швартцу, Иенсону и Реллмену, 1954)

Величина нагрузки $H^{\cdot}$-ионами (NH_4Cl)	1028
Выделение с мочой (вычислено по приросту титруемой кислотности и аммиака)	344
Осталось в теле во время периода наблюдения	684
Уменьшение буферных эквивалентов:	
в эритроцитах (Hb)	23
„ „ (HCO_3)	16
в плазме (HCO_3)	18
„ „ (белки)	4
в интерстициальной жидкости (HCO_3)	128
Всего во внеклеточной жидкости буферов	209
Задержано в теле $H^{\cdot}$-ионов	684
Во внеклеточной жидкости буферов	209
Во внутриклеточной жидкости буферов	475

Таким образом, внутриклеточное (или, вернее, вне «хлоридного пространства») буферирование имеет преимущественное значение: 475 из оставшихся в теле 684 *мэкв* $H^{\bullet}$-ионов нейтрализуются внутриклеточными катионами. Вторую роль играют бикарбонаты внеклеточной жидкости, в то время как значение крови в буферировании при метаболическом ацидозе незначительно. Общее содержание $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$ в клетках значительно снижается, так как они обмениваются на $H^{\bullet}$-ионы.

Уэледж и Хестингс (1942) в опытах на крысах установили, что при метаболическом ацидозе внутриклеточный pH и бикарбонат мышц мало изменяются.

Котлав, Холидей (Cotlove, Holiday), Швартц и Уэледж (Shwartz, Wallage, 1951) у крыс удаляли ионы $Na^{\bullet}$ путем внутрибрюшинного диализа с помощью NH_4Cl. Крысы убивались через 48 *ч*. Анализы мышц при этом натропеническом ацидозе показали снижение содержания $Na^{\bullet}$; однако содержание $K^{\bullet}$ не было уменьшено, но даже слегка повышено; содержание $Mg^{\bullet}$ осталось без изменений.

Результаты проведенных анализов мышц находятся в противоречии с данными Питтса с сотр. (1955) и Швартца с сотр. (1954): изменения активной реакции внеклеточной жидкости мало влияют на активную реакцию и состав внутриклеточной жидкости.

Тем не менее является фактом, что в опытах Питтса с сотр. (1955) буфера крови и катионы «сульфатного пространства» недостаточны для нейтрализации кислот (нагрузка кислыми эквивалентами равнялась 161 *мМ* против 102 *мМ* общего содержания бикарбоната во внеклеточной жидкости). Очевидно, большие количества катионов должны были поступить во внеклеточное пространство из других источников. Эти катионы могут происходить не из клеток мышц, но из скелета.

Бергстром и Уэледж (1954) с убедительностью показали, что из скелета могут быть мобилизованы большие количества $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$. В опытах на крысах после внутрибрюшинного диализа с помощью NH_4Cl pH крови снизился до 7,20, бикарбонат крови — с 26,3 до 20,9 *мэкв/л*. Таким образом, речь шла о сильном ацидозе. При этом авторы установили у испытуемых крыс, путем анализа свободных от жира костей, следующие по-

тери электролитов из депо $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$, содержащегося в виде комплексных солей в скелете (табл. 11).

Таблица 11

Потери катионов из костного депо при ацидозе (в *мэкв/л*)
(по Бергстрому и Уэледжу, 1954)

	$Na^{\cdot}$	$K^{\cdot}$
Содержание у нормальных животных	173	30
Содержание у ацидотических животных	119	10

Следовательно, у человека, у которого скелет весит почти 12 *кг*, костные кристаллы могут при ацидозе для нейтрализации кислот дать 648 *мэкв* $Na^{\cdot}$, т. е. содержание $Na^{\cdot}$ в 4 *л* внеклеточной жидкости.

Эти наблюдения подтвердили Г. Никольс и Н. Никольс (1950) и Левит с сотр. (Levitt, Turner, Sweet, Fandini, 1956); $Na^{\cdot}$ может также поступить из соединительной ткани в «мобильную» часть внеклеточной жидкости. После проведения одного экспериментального ацидоза скелет потерял в течение 4 *ч* большие количества $Na^{\cdot}$.

Таким образом, при остром метаболическом ацидозе только незначительная часть введенных кислот нейтрализуется буферами крови; заметная часть — буферами внеклеточной жидкости и наибольшая часть — путем поступления катионов во внеклеточную жидкость. Источником этих катионов является преимущественно скелет и лишь во вторую очередь — внутриклеточная жидкость.

После того как скелет включается в перенос катионов во внеклеточную жидкость, изменения внеклеточного pH могут не отразиться на составе и pH внутриклеточной жидкости. Находящееся в костных кристаллах «сухое» депо $Na^{\cdot}$ может рассматриваться как гомеостатическое орудие в обеспечении постоянства внутриклеточной жидкости.

Ацидоз почечного происхождения. При остром прекращении функции почек в результате шока, отравле-

ния и мышечной контузии, а также при почечной недостаточности, как, например, при уремии, происходит задержка в организме нелетучих фосфатных, сульфатных и органических анионов. Это является наиболее частой причиной ацидоза при почечных заболеваниях. Наряду с этим при различных канальцевых синдромах описаны нарушения способности почек подкислять мочу и образовывать аммиак, которые ведут к общему ацидозу.

Почечные заболевания, сопровождающиеся избыточной потерей $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$, приводят также к ацидозу. Петерс и сотр. (1959) указывают на проницаемость для солей почек при изостенурии — неспособности почек изменять удельный вес и осмотическую концентрацию мочи. При снижении способности почек к образованию аммиака выделяемые анионы увлекают за собой большие количества катионов.

Своеобразной формой нефрита является так называемый «обессоливающий нефрит» (base, loosing nephritis), синдром Торна (Thorn, Koepf, Clinton, 1944), для которого характерно чрезмерное выделение с мочой катионов, стимулирующее функциональную недостаточность коры надпочечников. «Обессоливающий нефрит» вызывает также потери кальция и гипокальциемию.

Выделение калия при хронических заболеваниях почек обнаруживает особую черту тем, что оно временами превосходит суточное количество фильтруемого калия (Плет, 1950; Никель и сотр. — Nickel, Lawrance, Leiffer, Brandley, 1953). Речь идет, очевидно, о канальцевой секреции калия.

Потери калия могут иметь место при первичном альдостеронизме и при сморщенной почке в результате выпадения процессов подкисления мочи или, возможно, снижения активности карбоангидразы.

Ацидоз почечного происхождения имеет место при аддисоновой болезни в результате недостаточного образования аммиака, а также под влиянием ингибиторов карбоангидразы, как, например, ацетозольамида, нарушающего секрецию $H^{\bullet}$-ионов в обмен $Na^{\bullet}$.

Ацидоз почечного происхождения, подобно метаболическому ацидозу, приводит к снижению pH и щелочного резерва крови и к резкому возбуждению дыхания. В противоположность метаболическому ацидозу при по-

чечном ацидозе выделяется моча явно щелочная и экскреция аммиака при этом может быть низкой. Почечный ацидоз приводит к экстраренальному буферированию, подобно тому, который был выше описан при метаболическом ацидозе.

Респираторный ацидоз. При респираторном ацидозе речь идет о первичном нарушении выведения CO_2, которое обычно является результатом патологических изменений в легких и часто связано с артериальным недонасыщением крови. Респираторный ацидоз может также возникнуть в результате паралича или угнетения деятельности дыхательного центра ядами или при общем заболевании.

При респираторном ацидозе происходит такое же снижение pH крови, как и при других видах ацидоза. Нормальная величина pH может поддерживаться при респираторном ацидозе путем компенсаторного повышения концентрации бикарбонатов; соответственно повышению напряжения растворенного CO_2, в противоположность другим формам ацидоза, при которых pH крови поддерживается первичным падением концентрации бикарбонатов и соответствующим падением напряжения CO_2. При респираторном ацидозе бикарбонат повышается благодаря увеличению содержания катионов или удалению Cl' из внеклеточной жидкости.

В механизме этих ионных сдвигов при респираторном ацидозе наибольший интерес вызывают происхождение поступающих во внеклеточную жидкость катионов и воспринимающие хлор ткани, т. е. изменения, допускающие повышение содержания бикарбонатов.

Гибиш (Giebisch), Барджер и Питтс (1955) подвергли эти вопросы экспериментальному изучению на нефрэктомированных собаках путем определения изменений содержания и концентрации отдельных ионов в «радиосульфатном пространстве». В опытах с респираторным ацидозом животные дышали в течение 2—6 часов газовой смесью из 20% CO_2 и 80% O_2.

Через короткое время после начала вдыхания CO_2 ионный баланс изменяется характерным образом, а pH снижается до 6,88. Компенсаторные процессы состоят в следующем: концентрация $Na^{\bullet}$ повышается почти на 15 *мэкв/л*, концентрация $K^{\bullet}$ — на 2—3 *мэкв/л*, концентрация Cl' падает на несколько *мэке/л*.

Эти процессы делают возможным повышение концентрации бикарбонатов более чем на 10 *мэкв/л*, благодаря чему отношение $\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$ не падает до опасных величин.

Размер этой компенсации определяется следующим образом: вдыхание 20% CO_2 должно повысить концентрацию H_2CO_3 на 5 *мМ/л*. Если бы $BHCO_3$ оставалось неизменным, отношение $\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$, равное в норме 20 : 1, упало бы до 4 : 1, что соответствует величине pH = 6,7.

Благодаря повышению $BHCO_3$ на 10 *мМ/л* отношение $\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$ достигает 6 : 1, что соответствует pH = 6,88.

Подвергнув анализу полученные результаты, авторы приходят к следующим выводам (см. рис. 22) по вопросу об источниках катионов для усиленного образования внеклеточного $BHCO_3$ и о путях перехода Cl'-ионов из «сульфатного пространства». Участие катионов, освобождаемых из связи с белками, и в результате уменьшения лактатов — ничтожно; эффект перехода из плазмы в эритроциты значителен, при этом освобождается до 29% катионов, идущих на образование бикарбонатов.

Важным является переход $Na^{\cdot}$ (37%) и $K^{\cdot}$ (14%) из тканей во внеклеточную жидкость, где они образуют бикарбонаты. Источниками этих катионов являются клетки паренхимы или депо катионов костного скелета.

АЛКАЛОЗ

Алкалоз представляет собой состояние щелочно-кислотного равновесия, при котором наблюдается относительный избыток катионов или дефицит анионов в теле.

Так как нормальный обмен веществ способствует образованию анионов в избытке в отношении катионов, алкалоз является менее частым проявлением, чем ацидоз.

Возникновение алкалоза может зависеть от щелочной диеты. Основными видами являются метаболический и респираторный алкалоз. Дисфункция почек не является причиной алкалоза, за исключением алкалоза,

вызванного ртутными диуретиками, у некоторых больных.

Метаболический алкалоз. Накопление в теле катионов в избытке по отношению к анионам может иметь место при злоупотреблении в течение длительного времени приемом солей $Na^{\bullet}$ против повышенной кислотности желудочного сока. Однако при нормальной почечной деятельности у больных при противокислотном режиме нет опасности возникновения метаболического алкалоза, так как избыток катионов выводится мочой.

Истощение анионов в избытке по отношению к катионам обычно связано с потерей желудочного сока при рвоте, отсасывании сока после операции на желудке и обильном выделении сока из желудочной фистулы.

Важнейшим компенсаторным механизмом при метаболическом алкалозе является снижение легочной вентиляции, благодаря чему повышается напряжение CO_2 во внеклеточной жидкости и этим улучшается отношение $\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$ в бикарбонатном буфере.

Регулярное участие почечных канальцев в компенсировании метаболического алкалоза играет второстепенную роль: оно состоит в снижении выделения Cl'. Выделяется щелочная моча, содержащая среди анионов и HCO_3'. Среди катионов в моче практически отсутствует аммиак, так как внеклеточный алкалоз автоматически подавляет образование аммиака и титруемой кислотности. Для нейтрализации образующихся в процессе нелетучих анионов используются только $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$, в результате чего резко возрастает общее количество выделяемого мочой $K^{\bullet}$. Из этого вытекает, что хронический метаболический алкалоз практически приводит к калиевому истощению. С другой стороны, первичный дефицит $K^{\bullet}$ имеет своим следствием внеклеточный алкалоз. Возникший таким образом алкалоз внеклеточной жидкости повышает потери $K^{\bullet}$ мочой.

При метаболическом алкалозе pH крови и бикарбонат плазмы крови повышены. Моча вначале щелочная и содержит много бикарбоната и мало аммиака. В этой стадии часто отмечается полиурия. Далее, с истощением

калия наступает олигурия и задержка мочевины; моча может стать кислой вследствие истощения калия.

Экспериментальный метаболический алкалоз. Животному после выключения почечной регуляции вводятся внутривенно большие количества щелочей. Для компенсации возникающего при этом алкалоза внеклеточной жидкости бикарбонат должен приобрести наименьшую величину, а H_2CO_3 — наибольшую величину.

Представляет интерес степень участия в этом компенсаторном процессе отдельных буферных механизмов, в особенности относительное участие вне- и внутриклеточных буферных систем.

Суон (Swan), Аксельрод (Axelrod), Сейп (Seip) и Питтс (1955) вводили внутривенно нефрэктомированным собакам 20 *мл* бикарбоната натрия в течение $2^1/_2$ часов и определяли затем «пространства» (коэффициент распределения) радиоактивного сульфата или хлорида, а также концентрационные изменения $Na^{\bullet}$, $K^{\bullet}$, HCO_3' Cl' и pH в плазме и эритроцитах.

Наряду с повышением концентрации $Na^{\bullet}$ и HCO_3' в плазме крови, pH увеличивается до 7,55—7,67. Авторы вычислили, что около $^3/_4$ введенного $Na^{\bullet}$ или $^2/_3$ HCO'_3 остаются во внеклеточном «сульфатном пространстве», а около $^1/_4$ введенного $Na^{\bullet}$ переходит в клетке в обмен на $H^{\bullet}$-ионы. Может ли служить скелет в качестве акцептора при алкалозе, не было установлено.

В продолжительных опытах при введении больших количеств бикарбоната содержание $Na^{\bullet}$ в скелете повышается на 8%. Можно думать, что при алкалозе часть $Na^{\bullet}$, переходящего из внеклеточной жидкости, воспринимается скелетом.

Поступающие из клеток во внеклеточную жидкость $H^{\bullet}$-ионы (в обмен на $Na^{\bullet}$) образуют вместе с HCO'_3 воду и CO_2. Благодаря этому и незначительному переходу Cl' из эритроцитов содержание бикарбонатов снижается. Наконец, во внеклеточной жидкости появляется в значительном количестве молочная кислота, которая ведет решающим образом к снижению бикарбоната.

Согласно Питтсу (1948), «хлоридное пространство» на 17—18% больше, чем «радиосульфатное пространство». Если за исходное при вычислениях принять «хло-

ридное пространство», то при экспериментальном алкалозе из внеклеточного пространства исчезает только 9% введенного $Na^{\bullet}$ и 15% HCO'_3. Таким образом, роль клеточных буферов в защите против алкалоза еще меньше, чем указано было выше.

К аналогичному выводу о том, что буферирование при алкалозе преимущественно внеклеточное, пришли Уэледж и Хастингс (1942).

Респираторный алкалоз. Респираторным алкалозом называют нарушение щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела, возникающего в результате гипервентиляции легких (произвольной или непроизвольной при болезненных состояниях). При этом из легких выдыхается избыточное количество CO_2, в бикарбонатном буфере отношение $\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$ возрастает и, согласно уравнению Гендерсона—Гассельбалка, pH внеклеточной жидкости повышается.

В клинике встречаются тяжелые формы гипервентиляции при некоторых поражениях центральной нервной системы: энцефалите, опухолях гипоталамической области; при чрезмерной искусственной легочной вентиляции, при искусственном дыхании во время наркоза, при бульбарных параличах. Некоторые из симптомов горной болезни связаны с гипокапнией. Гипервентиляция эмоционального происхождения также приводит к респираторному алкалозу.

Иногда гипервентиляционный синдром возникает при отеке легких, в результате сердечной недостаточности, при митральном стенозе и др.

Преходящий респираторный алкалоз может также осложнять процесс восстановления после метаболического алкалоза.

Компенсирование респираторного алкалоза происходит благодаря падению напряжения альвеолярного и артериального CO_2, в результате повышенной почечной экскреции бикарбонатов и сопровождающих их катионов, а также переноса катионов внутрь клеток в обмен на $H^{\bullet}$-ионы, переходящих из клеточных буферов во внеклеточную жидкость.

При респираторном алкалозе pH крови может поддерживаться путем увеличения содержания анионов или удаления катионов из внеклеточной жидкости.

Экспериментальный респираторный алкалоз. Наибольший интерес вызывает при респираторном алкалозе способ возникновения компенсаторного снижения содержания бикарбонатов, куда переходят катионы и откуда Cl′ во внеклеточную жидкость.

Гибиш, Барджер и Питтс (1955) подвергли эти вопросы экспериментальному изучению на нефрэктомированных собаках путем определения изменений содержания и концентрации отдельных ионов в «радиосульфатном» пространстве. В опытах с респираторным алкалозом проводилась 2—4-часовая искусственная гипервентиляция с помощью внутритрахеальной канюли. В указанных опытах ионный баланс показывает известные отклонения: pH в среднем повышается до 7,47; без компенсаторного падения бикарбонатов на $^1/_3$ нормальной величины pH достигло бы 8,1. Cl′ снижается на 10 *мэкв/л*, образование лактатов увеличивается на 5—6 *мэкв/л*, $Na^{\bullet}$ уменьшается на несколько *мэкв/л*. Снижение содержания бикарбонатов является результатом этих ионных сдвигов.

Анализ содержания электролитов во внеклеточной жидкости и эритроцитах позволил авторам прийти к выводу (см. рис. 23), что 37% снижения бикарбонатов является результатом перехода Cl′, 35% — обязаны повышению образования лактатов и 16% и 4% — соответственно переходу $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$ из внеклеточной жидкости.

На роль внутриклеточной жидкости в буферировании внеклеточной жидкости указывал Розенбаум (Rosenbaum, 1942). Прямые анализы мышц при гипервентиляционном алкалозе показали увеличение $Na^{\bullet}$ во внутриклеточной жидкости (Дарроу, Швартц, Яннуки и Кавилл — Darrow, Schvartz, Jannucci, Coville, 1948).

Внеклеточное буферирование респираторных нарушений активной реакции крови с помощью ионных сдвигов протекает очень быстро — даже без участия почек. Увеличение бикарбонатов при ацидозе обусловлено переходом Cl′ из внеклеточной жидкости в эритроциты и переходом $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$ из клеток и скелета во внеклеточную жидкость. При остром респираторном алкалозе возрастает ведущая роль сдвигов Cl′-ионов (из эритроцитов во внеклеточную жидкость). Значение же перехода катионов из внеклеточной жидкости ничтожно.

ГЛАВА XVIII

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЪЕМА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Для измерения объема жидкостей отдельных секторов тела пользуются методом определения объема распределения введенного в кровь известного количества данного вещества, распространяющегося путем диффузии только в пределах данного сектора или пространства. Через некоторый определенный промежуток времени достигается диффузное равновесие. После этого времени определяется концентрация введенного вещества. Объем распределения данного вещества зависит от его природы (молекулярного веса, электрического заряда и др.) и от состояния организма (содержания и распределения воды, проницаемости мембран и др.).

Объем распределения вещества, не входящего в состав тела, вычисляется по формуле (1):

$$b = \frac{L}{A},$$

где b — объем распределения, L — вес нагрузки, A — концентрация этого вещества в крови после введения нагрузки.

Если в качестве нагрузки используется вещество, входящее в состав тела, объем распределения вычисляется по формуле (2):

$$b = \frac{L}{A - A_1},$$

где A_1 — первоначальная концентрация вещества, а A — концентрация вещества после нагрузки данного вещества.

Вес нагрузки (L) испытуемого вещества, не входящего в состав тела и распределяемого по всем жидкостям тела путем диффузии, можно определить при точном измерении количества введенного и выведенного вещества после соответствующего интервала времени.

Вещества, используемые для определения объема распределения, должны быть неядовитыми, быстро диффундировать, чтобы давать равномерную концентрацию

в жидкостях тела данного сектора, не оказывать влияния на распределение воды в теле, не откладываться в тканях, не использоваться в процессе метаболизма и не подвергаться синтезу или разрушению в теле, а также допускать относительно легкое определение в биологических жидкостях.

Фактически в природе нет таких веществ, которые полностью удовлетворяли бы всем упомянутым условиям. Поэтому определяется концентрация введенного вещества через определенные промежутки времени, и полученная кривая экстраполируется ко времени введения.

Объемы распределения выражаются в объемных единицах (литрах), в процентах к весу тела (в *кг*) или же в *мл* на 1 *кг* веса тела.

Определение общего содержания воды в теле. Для определения общего содержания воды в теле применимы только вещества, вступающие в равновесие путем диффузии со всеми жидкостями тела. Для этой цели используются: окись дейтерия (D_2O — тяжелая вода), окись трития, мочевина и антипирин.

Определение объема распределения окиси дейтерия (D_2O). Объем распределения тяжелой воды (D_2O) представляет собой надежнейшую меру общего содержания воды в организме. Согласно Гевези и Гоуферу (Hevesy a. Hofer, 1934), окись дейтерия практически ведет себя, как и обычная вода: их диффузионные коэффициенты разнятся незначительно. Однако имеет место известный обмен между введенной окисью дейтерия и органическими веществами тела. Поэтому определенное с помощью дейтерия общее количество жидкостей тела («пространство» дейтерия) выше на 0,5—2% веса тела, чем действительное общее содержание воды. Предел ошибок при общем содержании воды в теле в 40 *л* не превосходит 0,8 *л*. Единственным недостатком этого метода является длительность и трудоемкость анализа дейтерия.

Используемая для измерения тяжелая вода должна по меньшей мере содержать 95% D_2O. Она вводится внутривенно в виде изотонического раствора (глюкозы) и в таком количестве, чтобы конечная концентрация в организме содержала бы 0,25 *мл* D_2O на 100 *мл* H_2O. Доза должна быть высчитана из процентного состава

приготовленного для добавления препарата тяжелой воды и из оцениваемого общего объема жидкостей тела. Средняя доза составляет от 1,0 до 5,0 *мл/кг* веса тела, при условии, если имеется очень чистый препарат тяжелой воды.

Равновесие распределения D_2O в организме наступает через 2 *ч*. Пробы крови берутся через 2 и 3 *ч* после инъекции. Полученные величины концентрации D_2O наносятся на полулогарифмическую бумагу для того, чтобы получить путем экстраполирования концентрации D_2O в воде плазмы ко времени введения (t_0). Тяжелая вода выводится из организма различными путями: почками, путем perspiratio insensibilis, путем испарения в легких, с потоотделением и в виде «метаболически связанной воды». Подопытный должен во время наблюдения находиться в полном покое, для того, чтобы упомянутые факторы более или менее оставались постоянными.

Общее количество используемой при этом методе жидкости весьма высокое (почти 100 *мл* на человека весом в 70 *кг*), так что при исчислении должна быть сделана поправка на этот объем:

$$b = \frac{L_{D_2O_{t_0}}}{A_{D_2O}} - (L_{D_2O} + 0{,}7v_B),$$

где b — объем распределения окиси дейтерия;

L_{D_2O} — использованный объем D_2O;

$L_{D_2O_{t_0}}$ — концентрация D_2O в воде плазмы крови ко времени введения (t_0), полученная путем экстраполирования;

v_B — обозначают объем крови, взятой для анализа.

Это уравнение действительно только при условии, что используемая тяжелая вода очень чистая (от 90 до 100%).

Определение дейтерия в биологических жидкостях. Для определения процентного содержания дейтерия в общей жидкости тела необходимо предварительно из плазмы или другой анализируемой жидкости восстановить абсолютно чистую воду для последующего анализа. Это проводится с помощью ступенчатой дистилляции

плазмы (или другой жидкости). Каждая из этих ступенеобразно повторяемых дистилляций воды из данной жидкости, объем которой известен, должна быть полной. В остающейся недистиллируемой части жидкости концентрация D_2O выше, чем в дистилляте, так как молекулы дейтерия, более тяжелые, чем молекулы воды, диффундируют медленнее.

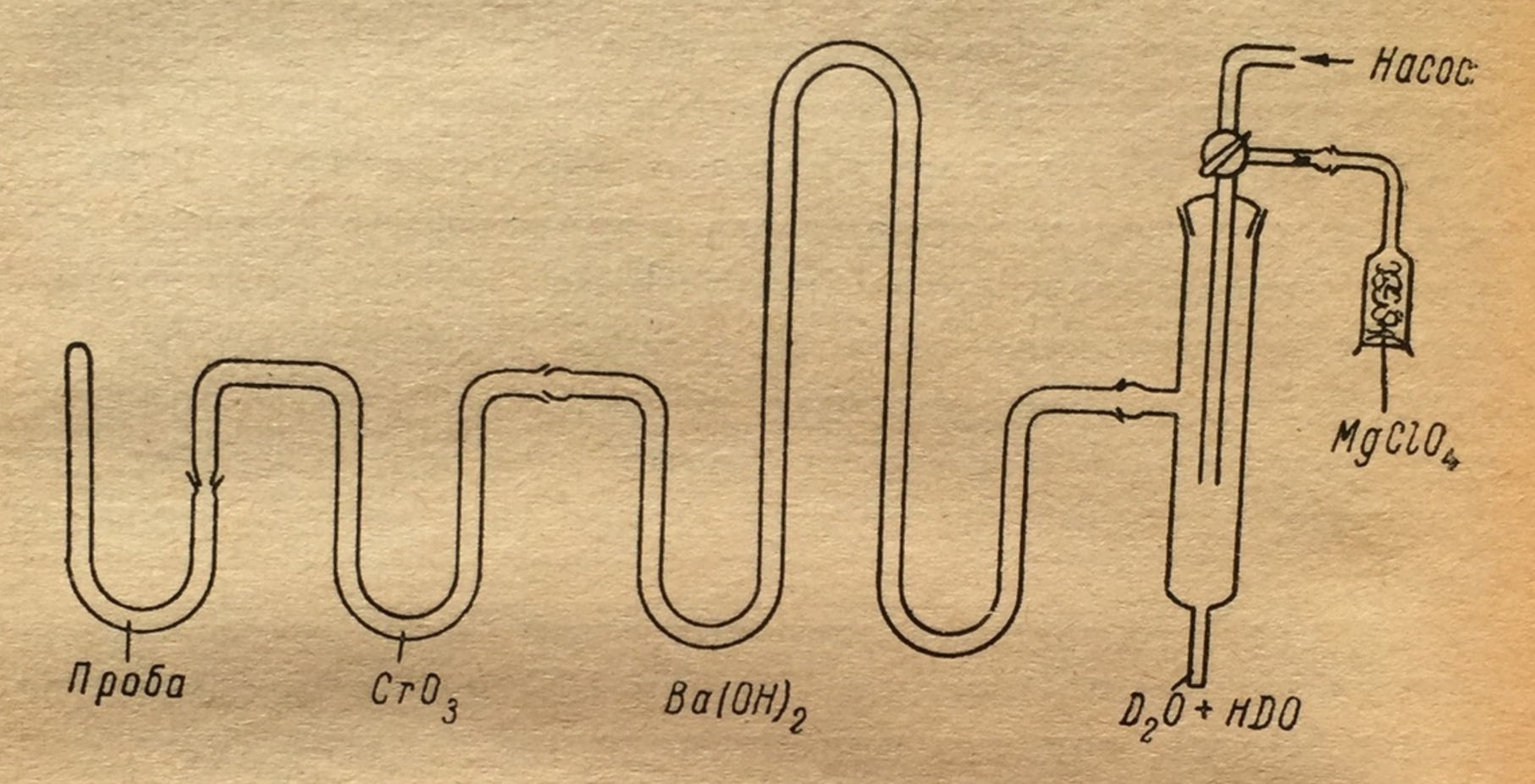

Рис. 23. Схема дистилляционного аппарата для очищения проб с тяжелой водой — D_2O (по Кестону и сотр., 1937).

Применяется методика, предложенная Кестоном, Риттенбергом и Шенгеймером (Keston, Rittenberg u. Schoenheimer, 1937): проба жидкости вымораживается на стенках колбы в 20 *мл*, погруженной в тонкую чашку со смесью сухого льда (рис. 23). Затем вода подвергается возгонке в высоком вакууме в системе расположенных в ряд *U*-образных трубок таким образом, чтобы при каждой ступени дистилляции следующая *U*-образная трубка охлаждалась бы с помощью смеси сухого льда. При этом предшествующая *U*-образная трубка, в которой только что находилась проба, немного прогревается.

Для того, чтобы получить из исследуемой жидкости чистую пробу воды, содержащую D_2O, должны быть проведены последовательно 6—10 таких дистилляций. Количество воды, которое улавливается ближайшей *U*-образной трубкой, становится меньше, но для проведения анализа достаточно, если к концу операции

останется несколько мл очищенной таким образом воды.

Чрезвычайно важно, чтобы при каждой повторной дистилляции вся вода из данной *U*-образной трубки перегонялась бы в следующую, так как иначе содержание дейтерия после каждой дистилляции будет сокращаться, так как молекулы D_2O, как сказано было выше, медленнее диффундируют, чем молекулы H_2O.

В очищенной таким образом воде определяется содержание дейтерия с помощью одного из следующих трех методов: 1) масс-спектрометрии, 2) измерения плотности по методу падающей капли, 3) определения плотности в градиентной трубке.

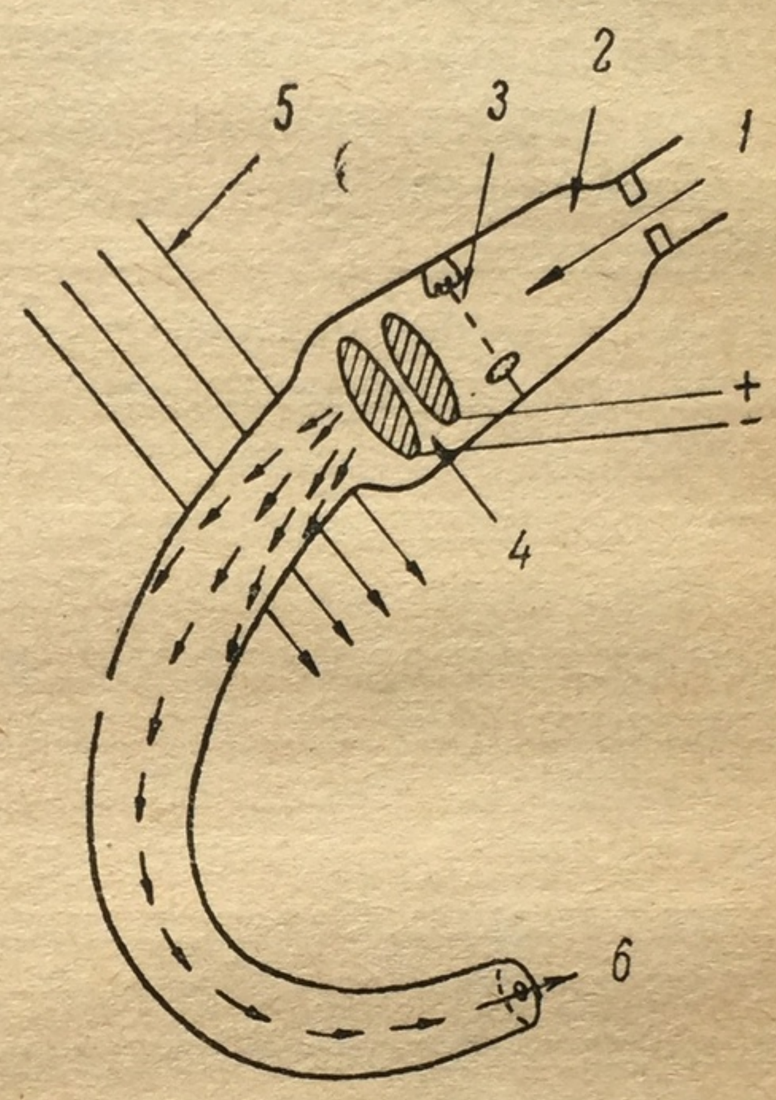

Рис. 24. Схема масспектрометра (по Корту и Фенклу, 1958)

1 — газовая молекула; *2* — вакуум; *3* — поток электронов; *4* — ионизация; *5* — магнитное поле; *6* — анализ.

Масспектрометрия. Основной принцип: проба очищенной путем ступенчатой дистилляции воды, полученной из плазмы крови или другой анализируемой жидкости, подвергается испарению. Пар ионизируется под влиянием сильного электрического разряда в вакуумной трубке (рис. 24). Возникший при этом пучок ионов ($H_3O^{\bullet}$ и $HD_2O^{\bullet}$) подвергается воздействию магнитного поля, создаваемого электромагнитом с полюсными наконечниками и направляемого перпендикулярно к пучку ионов. Это поперечное поле фокусирует пучок ионов. Ионы, обладающие различными массами, фокусируются в различных местах. Регистрация ионов производится электрическим путем по величине заряда, переносимого ионами определяемой массы, или по силе ионного тока. Благодаря этому определение процентного содержания H_2O и D_2O в исследуемой пробе очищенной воды не требует дополнительных измерений: показания электроизмерительного прибора (электрометра или гальваномет-

ра) пропорциональны числу ионов данного типа. С помощью простого приспособления можно на масспектрометре получить непрерывную регистрацию (Э. В. Шпольский, 1949).

Преимущества масспектрометрии состоят в том, что с помощью этого аппарата можно в короткий срок проделать анализ большого количества проб.

Определение «мочевинного сектора». Мочевина является свойственным организму веществом и легко проникает через все мембраны. Мак-Кенс и Уидоусон (Widdowson, 1951) пришли к заключению, что при условии учета эндогенного образования и выведения мочевины при измерении общего содержания воды в теле с помощью мочевины можно получить удовлетворительные воспроизводимые результаты.

Для определения объема распределения мочевины вводится перорально или внутривенно точное количество мочевины (25 *г*). Предварительно опорожняется мочевой пузырь. Через 80 *мин* после перорального приема мочевины (t_1) мочевой пузырь снова опорожняется и одновременно берется проба крови. Через 120 *мин* (t_2) это повторяется. Первый промежуток времени не должен быть короче 80 *мин*, так как столько времени длится всасывание мочевины из пищеварительного канала. При внутривенном же введении мочевины первый промежуток времени (t_1) равняется 30 *мин*, а второй (t_2) — 60 *мин*.

За это время мочевина в заслуживающих упоминания величинах экскретируется только мочой. Вначале должно быть учтено количество выделяемой эндогенной мочевины с тем, чтобы вычесть эту величину из общего количества выделяемой мочевины за промежуток времени t после его приема.

Вычисление объема распределения мочевины (b) производится следующим образом:

$$b = \frac{L - \left[E_{u(t_0 - t_2)} - E_{u_1}\right]}{V_s\left(U_{st_2} - U_{st_3}\right)},$$

где L — вес нагрузки мочевины, E_u с индексом промежутка времени обозначает количество выделенной мочевины в указанный промежуток времени; E_{u_1} — коли-

чество эндогенной мочевины, выделенной за тот же промежуток времени; U_s — концентрация мочевины в соответствующих пробах плазмы крови и V_s — содержание воды в плазме крови. Таким путем получаются две величины b (объема распределения мочевины) для времени t_1 и t_2, которые затем экстраполируются ко времени приема нагрузки мочевины (t_0).

Для определения мочевины в плазме крови и мочи можно использовать метод с уреазой или же метод с ксантгидролем (по Ли и Уидоусону — Lee a. Widdowson, 1937).

В приведенное уравнение можно еще внести поправку на принятую с мочевиной воду, эту величину вычитают из объема жидкости тела. Далее вычитается количество воды, выделяемое сверх обычной величины в промежутки времени t_0—t_1 или t_1—t_2 (прием мочевины вызывает осмотический диурез), а также количество плазмы крови, взятой для анализа проб t_1 и t_2. Эти поправки имеют небольшое значение, так как они не превосходят пределы ошибок всего опыта.

У детей величина «мочевинного сектора» слишком велика. Как показал Уидоусон (1956), у детей, а также у взрослых с положительным азотным балансом после белкового истощения аминогруппы мочевины используются для синтеза белков. Поэтому определение общего объема жидкостей по «мочевинному сектору» может быть использовано только у взрослых лиц, которые не страдают от белкового истощения.

Определение «антипиринного сектора». Антипирин слабо метаболизируется в теле и слабо выводится. Поэтому требуется экстраполировать его концентрацию ко времени его введения (t_0). Согласно Собермену и сотр. (Soberman et al., 1949), Броди и сотр. (Brodie et al., 1951), антипирин вполне пригоден для определения общего содержания жидкостей тела. «Антипиринный сектор» приблизительно на 1,2 *л* меньше «сектора дейтерия».

Для определения объема распределения взрослому человеку вводится внутривенно 1 *г* антипирина в 50 *мл* воды (середина времени инъекции принимается за t_0). Кровь берется для анализа через 3, $4^1/_2$ и 6 часов. Из этих трех величин строится кривая изменений концентрации антипирина на полулогарифмической бумаге и

путем экстраполирования определяется концентрация ко времени введения t_0. Определение антипирина в крови производится по методу, описанному Броди и сотр. (1949).

Определение объема внеклеточной жидкости. Для измерения объема внеклеточной жидкости требуется вещество, которое легко проходит через капиллярные стенки, свободно распределяется по внеклеточной жидкости, но не может проникать через клеточные мембраны внутрь клеток. При этом равновесие должно легко и быстро устанавливаться в интерстициальной (межтканевой) жидкости и даже в соединительнотканной жидкости. Это вещество не должно подвергаться изменению в процессах метаболизма, не быть ядовитым. Оно должно медленно выводиться только почками, а не другими экстраренальными путями.

Такого вещества, которое удовлетворяло бы всем перечисленным требованиям, нет. Все используемые для этой цели вещества в известной мере проникают внутрь клеток и вступают там в метаболические процессы. Скорость, с которой эти вещества вступают в диффузионное равновесие в интерстициальной и особенно в соединительнотканной жидкости, неудовлетворительна. Этими обстоятельствами объясняется, что между данными об объеме внеклеточной жидкости, получаемыми различными путями, имеются существенные различия. Поэтому при указании найденного объема внеклеточной жидкости необходимо упомянуть вещество, с помощью которого произведено определение (см. табл. 4, гл. I).

Для измерения объема внеклеточной жидкости пользуются методом определения объема распределения трех групп веществ: 1) хлоридов (Дарроу, 1945; Питерс, 1935; Гембл, 1953, и др.), 2) сахароподобных веществ, как инулин, сахароза и др. (Смит, 1951; Шварц, 1950, и др.), 3) нефизиологических неорганических анионов: тиоцианата (SCH'), радиосульфата ($S^{35}O_4''$), тиосульфата (S_2O_3''), ферроцианида — $Fe(CH)_6''''$ (Мак-Кенс и Уидоусон, 1951, и др.). Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Важным, но до сих пор спорным является вопрос, посредством какого из предложенных веществ получается объем, ближе лежащий к истинному объему внеклеточной жидкости.

Определение «хлоридного сектора». Методы определения объема внеклеточной жидкости, в основе которых лежит объем распределения хлора, имеют по сравнению с методами, при которых вводятся чужеродные вещества, большие преимущества, благодаря тому, что хлор уже заранее находится в равновесии с интерстициальной и соединительнотканной жидкостями и что испытуемым не приходится производить длительных влияний (как это имеет место при определении объема распределения сахароподобных веществ).

Основной предпосылкой для этого метода является положение о том, что хлор является исключительно внеклеточным электролитом, внутриклеточная же жидкость содержит лишь следы хлора.

Конвей (Convay, 1947) вычислил, на основании равновесия Доннана, что при отрицательном заряде внутриклеточной жидкости, найденном внутри измеренных клеток (мышечных и нервных), при внутриклеточном pH, равном 5,0, внутриклеточная жидкость содержит только следы хлора.

Методика определения хлора не требует сложного оборудования и в сравнении с аналитическими методами других веществ отличается простотой.

Защитники метода определения объема распределения хлора утверждают, что разница в результатах, полученных с помощью хлора и инулина, основана на том, что сахароподобные вещества, молекулярный вес которых велик, не могут проникнуть в соединительнотканный сектор. Поэтому была предложена следующая формула:

«Хлоридный сектор» — инулинный сектор-соединительнотканный сектор.

Противники же метода определения объема распределения хлора утверждают, что эта разница зависит от проникновения Cl′-ионов во внутриклеточное пространство.

Определенная абсолютная величина объема внеклеточной жидкости предполагается в начале наблюдения (у худого субъекта этот объем принимается равным 20% веса тела). В течение эксперимента или клинического наблюдения определяют изменения этого предположительного объема внеклеточной жидкости.

Определяют концентрацию хлора в плазме и одновре-

менно внешний баланс хлора (AB) (хлор, покидающий тело, происходит из внеклеточного сектора):

$$v_{E_t} = v_{E_{t_0}} + \frac{AB_{Cl(t_0 - t)}}{Cl_s \cdot \frac{1{,}023}{W_s}},$$

v_{Et} — обозначает объем внеклеточной жидкости, а индекс при нем обозначает промежуток времени;

Cl_s — средняя концентрация Cl в плазме крови во время эксперимента (в промежуток времени между t_0 и t);

W_s — содержание воды в процентах;

1,023 — фактор Доннана для хлора при средних концентрациях белков в плазме крови.

Если промежуток времени между t_0 и t составляет только несколько часов, содержание Cl′ в испражнениях не измеряется. Точно так же при умеренной постоянной температуре внешней среды потери хлора с потом минимальны и постоянны, так что для определения AB_{Cl} ими можно пренебречь.

При коротких периодах времени вместо $AB_{Cl_{t_0 - t}}$ можно взять $U_{Cl_{t_0 - t}} \cdot v$, т. е. выведение Cl′ с мочой за определенный промежуток времени. Если период определения баланса составляет несколько дней или недель, необходимо причислить к потерям хлора мочой также отдачу Cl′ с испражнениями и потом.

При определении только степени изменения объема внеклеточной жидкости уравнение принимает следующий вид:

$$v_E = \frac{AB_{Cl(t_0 - t)}}{Cl_s \cdot \frac{1{,}023}{W_s}}$$

Определение объема распределения радиоактивного изотопа Cl^{36}. Радиоизотоп Cl^{36} обладает очень большим временем полураспада ($4 \cdot 10^5$ лет). Он является очень слабым бета-излучателем (0,71 *Мэв*), поэтому для его регистрации требуются очень чувствительные приборы.

При введении 10—12 μC в виде изотонического раствора можно получить хорошо измеряемую активность.

При введении Cl^{36} в качестве единственного радиоизотопа интервалы взятия пробы крови равны 20, 40 и 60 *мин.* В большинстве же случаев вводятся одновременно несколько радиоактивных изотопов для получения максимума информации в минимально короткую экспозицию животного воздействия радиоактивных лучей. Время полураспада Na^{24} и K^{42} составляет только 15 и 12 *ч* и резко отличается от скорости распада Cl^{36}, поэтому их радиоактивность можно хорошо различить.

В первый день после введения изотопов регистрируется радиоактивность обоих изотопов, в то время как на 3—5-й дни, когда радиоактивность $Na^{\bullet}$ и $K^{\bullet}$ заглушается, радиоактивность Cl' можно регистрировать. При одновременном определении объема распределения Na^{24} и Cl^{36} в течение 1—2 *ч.* после введения изотопов они друг от друга не отличаются, но через 23 *ч* объем распределения $Na^{\bullet}$ на 15% больше объема распределения Cl', так как $Na^{\bullet}$ проникает в клетки (Гембл и Робертсон, 1952).

При одновременном определении «хлоридного» и «инулинного» секторов было установлено, что Cl^{36} много быстрее диффундирует, чем инулин.

Корригированный объем распределения Cl^{36} вычисляется следующим образом (с поправками на фактор Доннана и содержание воды в плазме крови).

Корригированный объем распределения $Cl^{36} = \frac{1}{K \cdot W_s}$ (не корригированный «хлоридный сектор» — объем плазмы) + объем плазмы, где W_s = (100 — белки плазмы в г · 0,73)/100; K — фактор Доннана.

Определение объема распределения сахароподобных веществ. Для определения объема внеклеточной жидкости чаще всего применяют сахарозу, маннитол и инулин. Химически легче всего определить сахарозу.

Смит (1951) полагает, что инулин является идеальным веществом для определения объема внеклеточной жидкости и что «инулинное пространство» может служить стандартной мерой для сравнения объема внеклеточной жидкости, полученного с помощью других веществ. Это утверждение Смита основано на полученных

им экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что инулин не участвует в метаболизме организма. Инулин обладает наименьшим объемом распределения по сравнению с другими используемыми веществами. Смит поэтому утверждает, что разница в объеме распределения этих веществ, по сравнению с объемом распределения инулина (равная около 5% измеренного объема внеклеточной жидкости), соответствует величине проникновения этих веществ внутрь клеток. Однако против использования инулина имеются некоторые возражения: инулин имеет молекулярный вес 5·100, поэтому он медленно диффундирует; к тому же он быстро выводится из организма путем клубочковой фильтрации. В результате этого сомнительно, чтобы быстро достигалось диффузионное равновесие инулина с соединительнотканной жидкостью.

На основании аналитических данных о содержании электролитов в соединительной ткани приходят к выводу, что соединительнотканная жидкость составляет около 20% всей внеклеточной жидкости. У лиц, страдающих анурией, и у нефрэктомированных собак доказано, что в течение одного часа исчезает около 1% общего количества введенного инулина. Для диффузионного уравновешивания инулина требуется от 12 до 24 *ч*. За этот период времени могут возникнуть значительные ошибки, так как часть инулина за это время теряется, вероятно, в результате метаболизма (Финкенштет и сотр. — Finkenstaedt, O'Meara, Merill, 1952).

Несмотря на эти недостатки и трудности методики определения, инулин часто применяется для определения объема внеклеточной жидкости.

Объем распределения инулина определяется по классической методике: точно измеренное количество инулина вводится внутривенно, после чего измеряется падение концентрации инулина в плазме крови.

Путем экстраполирования определяется концентрация инулина в момент внутривенного введения (t_0) инулина и вычисляется объем распределения, так как при этой концентрации содержится введенное количество инулина (за вычетом потери инулина мочой). Так как инулин медленно диффундирует и быстро выделяется с мочой, это определение не является действительным, так как концентрация инулина во всем измеряемом внекле-

точном секторе не может за это время выравняться. Поэтому применяется непрерывное введение инулина для того, чтобы компенсировать потери инулина с мочой и достигнуть состояния равновесия диффузии по всему измеряемому объему распределения инулина.

Вводится начальная доза инулина. Эта доза вычисляется сообразно измеряемому объему распределения и желательной концентрации инулина в плазме (обычно 10—20 *мг*%). Вслед за этим продолжается внутривенное введение инулина, которое должно компенсировать непрерывные потери инулина с мочой.

У здорового взрослого человека производится вливание 0,5 *мл* 1—2%-ного инулина в физиологическом растворе. Требуемая дозировка и скорость введения инулина могут быть точно рассчитаны. Скорость введения должна поддерживаться постоянной (это лучше всего достигается с помощью инфузионного насоса).

До начала применения инулина опорожняется мочевой пузырь, после чего моча собирается за получасовые или часовые промежутки времени (более короткие периоды при спонтанном мочеотделении невозможны). Перед введением инулина необходимо взять пробу крови для определения концентрации предсуществующих хромогенных веществ. Для достижения состояния равновесия введение инулина должно продолжаться от 6 до 12 *ч*. У отечных больных длительность введения должна быть еще больше.

Определение содержания инулина в крови и моче производится по Шрейнеру (Schreiner, 1950) с помощью резорбцина.

Вычисление производится следующим образом:

$$\text{Объем распределения инулина} = \frac{L_{in} - E_{in}}{In_s - Chr},$$

где L_{in} — введенное количество инулина за определенный промежуток времени;

E_{in} — количество выведенного с мочой инулина,

In_s — концентрация инулина в плазме крови после достижения равновесия;

Chr — количество предсуществующих хромогенов.

Некоторые преимущества имеет метод Левитта и Годино (1950). Начало опыта такое же, как описано было

выше (начальная доза инулина с длительным вливанием инулина в течение 6—12 *ч*). Во время вливания моча не собирается. Только после 6—12 *ч* вливания инулина, когда наступает состояние равновесия во внеклеточной жидкости и его концентрация остается постоянной, прерывается внутривенное вливание, опорожняется мочевой пузырь и берется проба крови для определения концентрации инулина в плазме крови (следовательно, во внеклеточной жидкости). После этого собирается моча в течение 24—48 *ч*. В этой моче содержится выделенное количество инулина, которое имелось в объеме распределения тела к моменту перерыва вливания.

Если концентрация инулина в плазме в этой точке известна, можно из количества выделенного с мочой инулина в течение 24 *ч* и из концентрации равновесия инулина определить объем распределения, в котором был растворен в организме этот инулин. Вычисление производится следующим образом:

$$\text{Объем распределения инулина} = \frac{C_{in}}{In_s - Chr}.$$

Наибольшее возражение против метода с инулином состоит в том, что при этом методе допускается, что во время длительного периода измерения объема внеклеточной жидкости не изменяется (испытуемый должен все время лежать в спокойном состоянии). Понятно, что этот метод неприменим для относительно быстрых изменений (в течение 1—2 *ч*) объема внеклеточной жидкости.

ИЗМЕРЕНИЕ ОБЪЕМА ПЛАЗМЫ И КРОВИ

Для измерения объема крови определяют объем распределения таких веществ, которые в кровяном русле существуют в такой форме, что они не могут проникать через капиллярную стенку. Для этой цели можно применить один из следующих методов:

1) введение в кровяное русло коллоидов (декстран или поливинилпиролидон);

2) введение в кровяное русло веществ, связывающихся с белковыми коллоидами плазмы (синька Ивенса — Evans, T-1824);

3) введение в кровяное русло эритроцитов, меченных радиоактивными изотопами: Fe^{59}, P^{32}, Cr^{51}.

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Большие молекулы декстрана удаляются из кровяного русла с помощью ретикулоэндотелиальной системы или энзиматически расщепляются. Меченный краской альбумин обменивается в печени на немеченый альбумин и, кроме этого, в известной степени переходит из кровяного русла в интерстициальную жидкость и оттуда в лимфу, в результате чего лимфа через 20 *мин* после введения краски окрашивается в синий цвет.

Методика определения объема крови с помощью меченых эритроцитов чрезвычайно проста и быстро выполнима. Однако меченые эритроциты могут также обмениваться на немеченые эритроциты во время прохождения через селезенку, печень и костный мозг.

Общий объем крови высчитывается из измеренного с помощью гематокрита объема плазмы (при маркировке белков плазмы) или из объема эритроцитов (при маркировке эритроцитов радиоактивными изотопами).

Эпштейн и Фергюсон (Epstein a. Ferguson, 1955) предлагают раздельно определять объем плазмы (по синьке Ивенса) и объем эритроцитов (с помощью радиоактивного фосфора) и из суммы этих величин получать общий объем крови.

Если в начале наблюдения определяется объем крови, то на протяжении всего наблюдения легко и просто получить данные об изменениях объема крови на основании изменения содержания гемоглобина (Hb) и показаний гематокрита (Hk) в артериальной или венозной крови.

$$Vol_{t_0 - t_x} \frac{Hb_0 \cdot (1 - 0{,}96) \cdot Hk_x}{Hb_x \cdot (1 - 0{,}96 \cdot Hk_0)}.$$

Таким путем можно определить изменение объема крови за промежуток времени t_x по сравнению с исходным объемом в t_0. Поправка на концентрацию гемоглобина вводится для того, чтобы можно было принять во внимание возможные изменения в содержании воды в эритроцитах (т. е. возможные изменения величины эритроцитов). С помощью фактора 0,96 делается поправка на объем плазмы, которая остается в эритроцитной массе в пробирке гематокрита. (Этот фактор действителен при условии центрифугирования проб крови в течение 45 *мин* со скоростью 3000 *об/мин*).

Наиболее употребительным является метод измерения объема крови с помощью синьки Ивенса, связываемой белками плазмы и не покидающей быстро сосудистой системы.

Методика определения объема крови с применением синьки Ивенса Т-1824. 10—25 *мг* краски Ивенса в относительно концентрированном водном растворе вводится внутривенно: 5—10 *мл* 0,1—0,5% в изотоническом растворе глюкозы или физиологическом растворе с педантической точностью с помощью выверенного инъекционного шприца, который после введения краски дважды промывается извлекаемой и вновь вводимой кровью. Пробы крови берутся через 5, 10 и 15 *мин* после инъекции. Пробы центрифугируются, плазма снимается и проба снова центрифугируется, чтобы полностью освободить плазму от взвешенных эритроцитов, которые могут повлиять на ее оптические свойства и окраску. Пробы плазмы разводятся равным объемом физиологического раствора и отсчитывается интенсивность их окраски, по сравнению с такой же разведенной плазмой, взятой до введения краски, на фотоколориметре при длине волны в 610 *мμ*. Концентрация краски Т-1824 отсчитывается по кривой, составленной с помощью растворов краски известной концентрации.

Методика определения объема крови с помощью меченых эритроцитов. Для маркировки эритроцитов берутся 3 *мл* крови испытуемого в шприц с пленкой гепарина. Кровь выдерживается при комнатной температуре в течение 30 *мин* в растворе $NaH_2P^{32}O_4 + Na_2HP^{32}O_4$ (или с радиоактивным хромом или железом), которые забуферированы до pH 7,34. После этого эритроциты центрифугируются, трижды отмываются холодным физиологическим раствором и затем вновь смешиваются с физиологическим раствором. С помощью этих процессов смываются радиоактивные вещества, приставшие к поверхностям эритроцитов, и общая радиоактивность находится только внутри клеток. Радиоактивная эритроцитная суспензия вводится в кровяное русло с помощью калиброванного шприца.

Часть радиоактивных эритроцитов следует сохранить для определения радиоактивности для того, чтобы можно было установить величину радиоактивности введенной в кровяное русло дозы. Радиоактивность физиологи-

ческого раствора после третьей отмывки эритроцитов не должна составлять более 1—2% общей введенной дозы. Более высокое процентное содержание будет говорить о том, что эритроциты были повреждены во время процесса их отмывки, так что радиоактивные меченые вещества могли из них ускользнуть. В таком случае изотоп может исчезнуть в интерстициальной жидкости во время периода измерений, и весь процесс теряет значение.

Следует указать, что даже при правильном течении процесса часть радиоактивного фосфора утекает из клеток. Поэтому полученные таким путем величины объема крови несколько выше, чем в действительности. Кровь затем берется в аналогичные промежутки, как при методе с краской Т-1824, в инъекционные шприцы с гепарином и определяется их радиоактивность с помощью бета-радиосчетчика (необходимы пробы в 0,2—0,5 *мл*). Время полураспада P^{32} равно 14 дням, поэтому не делается никакой поправки на распад во время периода измерений. Вычисление производится следующим образом для Т-1824:

$$\text{Объем распределения Т-1824 (объем плазмы)} = \frac{\text{Введенное количество Т-1824}}{\text{Концентрация Т-1824 в 1 мл артериальной крови ко времени } t_0}$$

Концентрация Т-1824 ко времени t_0 получается путем экстраполирования ко времени инъекции из измеренных величин проб, взятых через 5, 10, 15 *мин*.

$$\text{Общий объем крови} = \frac{\text{Объем распределения Т-1824 (= объем плазмы)}}{1 - 0{,}96\ Hk_a},$$

где Hk_a — показания гематокрита пробы артериальной крови.

Для меченых эритроцитов:

$$\text{Общий объем эритроцитов} = \frac{\text{Общее количество введенных микрокюри}}{\text{Специфическая активность 1 мл артериальной крови ко времени } t_0}.$$

Специфическая активность артериальной крови ко времени t_0 получается путем экстраполирования величин специфической активности, взятых подряд проб крови.

Общий объем крови = объем эритроцитов · 0,96 Hk_a.

Более точно общий объем крови может быть получен путем суммирования объема эритроцитов и объема плазмы крови.

Общий объем крови = объем эритроцитов (P^{35}) + + объем распределения Т-1824 (обе величины определяются раздельно).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОБМЕННЫХ КАТИОНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Со времени введения в практику меченых изотопов $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$ можно легко определять обменную часть общего содержания $Na^{\cdot}$ и $K^{\cdot}$ в теле. Этот метод служит для быстрой ориентировки в дефиците катионов у больного. Путем анализа изолированных тканей установлено, что от 5 до 16% общего содержания калия в изучаемой ткани может быстро в течение 30 *мин* обмениваться на радиоактивный K^{42}. Данные варьируют в различных тканях. При удлинении экспозиции до нескольких часов почти весь внутриклеточный калий обменивается.

Содержанием калия во внеклеточной жидкости можно пренебречь, так как в ней находится в среднем 4 *мэкв/л* $K^{\cdot}$. Человек весом в 70 *кг* имеет всего около 14 *л* внеклеточной жидкости, в которой содержится всего около 56 *мэкв* $K^{\cdot}$. Во всем же организме содержится около 3000 *мэкв* $K^{\cdot}$.

Определение содержания обменного калия ($K^{\cdot}_x$). Определение обменного калия основано на допущении, что у человека, находящегося в определенном метаболическом состоянии равновесия, выделение $K^{\cdot}$ константно и по его величине можно судить об общем содержании калия. Поэтому:

$$\frac{\text{Общее содержание } K^{42} \text{ в организме}}{\text{Общее содержание обменного } K^{\cdot} \text{ (мэкв)}} = \frac{\text{Концентрация } K^{42} \text{ в моче после инъекции } (\mu C/л)}{\text{Концентрация } K^{\cdot} \text{ в моче (мэкв/л)}} =$$

= специфическая активность мочи.

$$\text{Поэтому общий обменный калий } (K^{\cdot}_x) = \frac{\text{Общее содержание в теле } K^{42}}{\text{Специфическая активность мочи}} =$$

Общее содержание K^{42} равно общему количеству введенного K^{42}, минус K^{42} в испражнениях, минус K^{42}, выведенный мочой.

(Введенной поправкой на $K^{\cdot}$ в испражнениях можно пренебречь).

$$K^{\cdot}_{x} = \frac{(\text{Общее количество введенного } K^{42} - \text{выделенный мочой } K^{42} - \text{выделенный испражнениями } K^{42}) \cdot F}{\text{Специфическая активность мочи (после достижения равновесия)}}$$

(F — фактор радиоактивного распада во время периода измерения).

Общая доза для взрослого человека — от 80 до 150 μC. С момента инъекции собирается вся выделенная моча и в течение 48 *ч* отмечается время, когда испытуемый мочится.

Подходящее время для измерения наступает через 18 *ч* после инъекции, когда достигается состояние равновесия K^{42} в организме.

У страдающих стеаторреей это время доходит до 30 *ч* (Блейни — Blainey, 1954), так как у них происходят большие потери $K^{\cdot}$ с испражнениями.

Для каждой пробы мочи определяется $K^{\cdot}_{x}$, из которых видно, когда величины становятся константными. Испражнения также собираются во время периода наблюдения и подвергаются анализу (в особенности у больных с нарушениями всасывания в кишечнике).

В продолжение 48 *ч* выделяются мочой от 5 до 12% введенного количества изотопа, из чего следует, что фактор поправки на выведение мочой также невелик. С испражнениями за это время выводится только от 1 до 2% введенного изотопа. Точность этого метода $\pm 6\%$, так что разница в содержании обменного калия в $\frac{120\ \textit{мэкв}}{1000\ \textit{мэк}}$ является средней нижней границей статистически достоверной разности.

В абсолютных величинах нижней границей статистически достоверной разности обменного калия является 250 *мэкв*.

K^{42} может быть введен также перорально, однако в таких случаях разница между пробами мочи, собранными в следующие друг за другом периоды, очень велика, что, вероятно, объясняется неравномерным всасыванием.

Величина обменного калия в теле в норме составляет у здоровых неожиревших людей 45 *мэкв/кг* веса тела.

Определение содержания обменного натрия ($Na^{\cdot}_{x}$). В клинике определение содержания обменного натрия ($Na^{\cdot}_{x}$) имеет большое значение, так как большая часть патологических состояний, при которых содержание калия снижено, сопровождается внутриклеточным повышением содержания $Na^{\cdot}$.

При определении $Na^{\cdot}_{x}$ производится экстраполирование по кривой снижающихся величин радиоактивности плазмы ко времени (t_0) введения радиоактивного Na^{24}, что лучше, чем вычисление по выделенному количеству в моче (как это делается при определении $K^{\cdot}_{x}$). При введении Na^{24} поступают так же, как и при определении $K^{\cdot}_{x}$ с помощью K^{42}.

Общее содержание $Na^{\cdot}$ вычисляется следующим образом:

$$Na^{\cdot}_{x} = \frac{\text{Общее количество введенного } Na^{24} - \text{выделение } Na^{24}}{(\text{Концентрация } Na^{24})_s}$$

Разница между общим содержанием в теле $Na^{\cdot}$ и обменным $Na^{\cdot}$ больше, чем разница в общем содержании $K^{\cdot}$ в теле и обменным $K^{\cdot}$, так как натрий в костях, по крайней мере, наполовину не обменный. Состояние равновесия радиоактивности плазмы достигается через 22—24 *ч*.

Объем распределения $Na^{\cdot}$ включает объем внеклеточной жидкости, однако некоторая часть $Na^{\cdot}$ находится и внутри клеток. При патологическом состоянии внутриклеточная доля $Na^{\cdot}$ тела значительно возрастает. Поэтому крайне необходимо одновременно с определением содержания $Na^{\cdot}$ также определять и объем внеклеточной жидкости с тем, чтобы можно было вычислить количество обменного $Na^{\cdot}$ в клетках:

$$Na_{x_{iz}} = Na_x - V_E \cdot Na_s \cdot \frac{0{,}95}{W_s},$$

где $Na_{x_{iz}}$ —содержание во внутриклеточной жидкости;

Na_x — общее содержание $Na^{\cdot}$ в теле;

V_E — общее содержание внеклеточной жидкости;

Na_s — концентрация $Na^{\cdot}$ в плазме крови;

W_s — содержание воды в плазме;
0,95 — фактор Доннана.

Представление о распределении внутриклеточного обменного $Na^{\bullet}$ можно получить также из характера кривой радиоактивности после инъекции Na^{24}. Кривая вначале имеет круто снижающуюся фазу, соответствующую внеклеточному распределению введенного $Na^{\bullet}$, после чего между 20 и 30 *мин* ход кривой делается пологим; после этого периода следует фаза менее крутого снижения. Она соответствует постепенному переходу $Na^{\bullet}$ в клетки и длится 24 *ч*.

Однако часто кривая не идет так закономерно. Поэтому лучше определять $Na_{x_{iz}}$ путем прямого вычисления из объема внеклеточной жидкости.

Величина обменного $Na^{\bullet}$ в теле в норме равна 42 *мэкв/кг* веса тела у мужчин и 39 *мэкв/кг* веса тела у женщин.

Абсолютная величина обменного $Na^{\bullet}$ составляет от 2500 до 3000 *мэкв* (во всем организме), из которых от 1500 до 2000 *мэкв* находятся во внеклеточном секторе и от 1000 до 1500 — внутри клеток.

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ УДЕЛЬНОГО ВЕСА ЧЕЛОВЕКА

(по Бенке, Фину и Уилхему — Benke, Feen a. Welham, 1942).

Удельный вес человека равен отношению веса тела к его объему, измеряемому (по принципу Архимеда) путем гидростатического взвешивания, согласно которому объем тела равен разности веса тела в воздухе и в воде.

Взвешивание погруженного в воду человека производится путем его подвешивания с помощью пояса к веревке, соединенной с градуированными весами. Отрицательная плавучесть испытуемого обеспечивается подвешиванием к поясу груза.

Взвешивание под водой производится дважды: при максимальном вдохе и к концу максимального выдоха. Разность обоих взвешиваний дает представление о величине жизненной емкости легких.

Объем остаточного воздуха определяется по методу разведения. Предварительное трехминутное дыхание ис-

пытуемого гелиокислородной смесью после усиленного выдоха приводит к вымыванию азота из остаточного воздуха. Последующее присоединение испытуемого к дыханию воздухом или кислородом из мешка в 50 *л* позволяет по изменению состава газовой смеси в мешке вычислить объем остаточного воздуха.

Пример расчета удельного веса человека:

	кг
Вес тела в воздухе	83,2
» » » воде при максимальном вдохе	6,45
» » » » » выдохе	10,55
Жизненная емкость легких — 4 010 *мл*	
Объем остаточного воздуха — 1 200 »	
Вес пояса с грузом	6,25
Поправки:	
Наибольший вес в воде	10,55
Вес пояса с грузом	6,25
» тела в воде без поправки на объем остаточного воздуха	4,30
Поправка на объем остаточного воздуха	1,20
Чистый вес (нетто) в воде	5,50

$$\text{Удельный вес } \frac{83{,}2}{83{,}2-5{,}5} = \frac{83{,}2}{77{,}7} = 1{,}071$$

ЛИТЕРАТУРА

Аничков Н. Н. Verhandl. dtsch. pathol. Gesellsch., 1914, 17, 103.
Аничков Н. Н. Arch. mikr. Anat., 1923, 97, 1.
Аничков Н. Н. Klin. Wschr., 1924, 3, 1729.
Аничов С. В. Физиол. журн. СССР, 1950, 36, 1.
Аркинд М. В. и др. Тезисы докладов 13-й научной сессии Ин-та питания АМН СССР, 1959, 15.
Балакшина В. Л. Труды Научно-исслед. физиологического ин-та ЛГУ, Л., 1936, 16, 62.
Белоус А. А. Бюлл. экспер. биол., 1949, 3, 210.
Белоус А. А. В сб.: Фармакология новых лекарственных средств. Л., 1953, 122.
Берхин Е. Б. Тезисы докладов 8-го съезда физиологов. 1955, 72.
Берхин Е. Б. Бюлл. экспер. биол., 1956, 4, 23; 10, 7.
Билибида А., Владимирова Е. Zschr. exper. Med., 1928, 63, 14.
Борщевская Е. А. Дисс. Л., 1945.
Быков К. М. Проблемы биологии и медицины. 1935, 73.
Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. М., 1947, Избр. произв. М., 1954, 2.
Валеева З. Т. Фармакол. и токсикол., 1948, 11, 5, 36.
Валеева З. Т. Физиол. журн. СССР, 1961, 3, 316.
Великанова Л. К. Бюлл. экспер. биол., 1957, 11, 62; 1958, 4, 21.
Великанова Л. К. и др. Тезисы докладов 9-го Всесоюзного съезда физиологов. 1959, 1, 125.
Витте Н. К. Сборник рефератов научных работ Киевского ин-та гигиены труда и профзаболеваний. Киев, 1947, 11.
Владимиров Г. Е. и Гейман Е. Я. Водно-солевой обмен и питьевой режим в условиях жаркого климата. М., 1952.
Воля Г. С. Автореф. дисс. Одесса, 1953.
Генес С. Г. и Лесной Н. Г. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1956, II, 3, 38.
Гинецинский А. Г. Успехи совр. биол., 1952, XXXIII, 2.
Гинецинский А. Г. Тер. арх., 1959, 31, 21.
Гинецинский А. Г., Бройтман А. Я. и Иванова Л. Н. Бюлл. экспер. биол., 1954, 38, 9, 37.
Гинецинский А. Г. и Васильева В. Ф. Бюлл. экспер. биол., 1961, 52, 7.
Гинецинский А. Г. и др. В сб.: Проблемы эволюции физиологических функций. 1958, 17.
Гинецинский А. Г., Закс М. Г. и Титова Л. К. Докл. АН СССР, 1958, 120, 1.

Гинецинский А. Г. и Иванова Л. Н. Докл. АН СССР, 1958, 119, 5.
Григорьева Т. А. Докл. АН СССР, 1949, 68, 3.
Давыдов В. Г. и др. Гиг. и сан., 1954, 5, 18.
Данилов Н. В. В сб.: Проблемы физиологии и патологии пищеварения. АН СССР, 1954, 69.
Данилов Н. В. Физиологические основы питьевого режима. М., 1956.
Жданов Д. А. Функциональная анатомия лимфатической системы. Горький, 1940.
Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. М., 1952.
Журавлев И. Н. Тезисы докладов 7-го Всесоюзного съезда физиологов. 1947, 147.
Журавлев И. Н. Тезисы докладов 14-го совещания по проблеме высшей нервной деятельности. 1951, 17.
Журавлев И. Н. Тезисы докладов 15-го совещания по проблеме высшей нервной деятельности. 1952.
Журавлев И. Н. Новости медицины, 1949, 14, 69.
Журавлев И. Н., Воронова Н. И. и Лебедева В. В. Тезисы докладов 8-го съезда физиологов. 1955, 234.
Зайко Н. Н. Арх. биол. наук, 1935, 39, 219.
Закс М. Г. и Титова Л. К. Арх. анат. гист. и эмбр., 1959, 37, 7.
Закусов В. В. Физиол. журн. СССР, 1938, 25, 569.
Иванов Г. Ф. Нервы и органы чувств сердечно-сосудистой системы. М.-Л., 1945.
Иванов Г. Ф. В сб.: Тромбозы и эмболии. М., 1951.
Ильина В. И. Цит. по Н. В. Михайловой, 1955.
Инчина В. И. Материалы по эволюционной физиол., 1957, II, 160.
Иосифов Г. М. Лимфатическая система человека. Томск, 1914.
Казначеев В. П. В сб.: Очерки по сосудистой проницаемости. М., 1956, 9, 45.
Капланский С. Я. Минеральный обмен. М., 1938.
Кассиль В. Г. Рефераты докладов 4-й конференции молодых ученых Ин-та нормальной и патологической физиол. АМН СССР, 1958, 12.
Кассиль В. Г. Докл. АН СССР, 1959, 129, 2, 264.
Кассиль В. Г., Уголев А. М. и Черниговский В. Н. Тезисы докладов 5-й научной сессии Украинского ин-та питания. Киев, 1958, 1, 22.
Климов Н. М. и Кудрявцев А. А. Всасывание в желудке жвачных. Физиол. журн. СССР, 1936, 20 441.
Коблов Г. А. Вопросы морфологии. М., 1953, 2, 90—96.
Кованов К. В. Труды Всесоюзного общества физиологов. М., 1954.
Колосов А. Arch. mikr. Anat., 1893, 42, 318.
Коропов В. М. Арх. биол. наук, 1932, 32, 122.
Косицын И. И. Вопр. морфологии, 1953, 2, 190.
Коханина М. И. Вестн. АН Казахской ССР, 1948, 45/12, 95.
Коханина М. И. Изв. АН Казахской ССР, сер. физиол., 1949, 73/2, 111.
Коханина М. И. Сов. мед. реф. обозр., 1951, 8, 43.
Кравчинский Б. Д. Физиология почек. Л., 1949.

Кравчинский Б. Д. Современные основы физиологии почек. Л., 1958.
Крестинская Т. В. Бюлл. экспер. биол., 1961, 60, 5, 7.
Кузнецовский Н. Zschr. ges. exp. Med., 1925, 44, 646.
Курдубан Л. И. и Финкинштейн Я. Д. Тезисы докладов 3-го научного совещания по эволюционной физиологии. 1961, 115.
Курдубан Л. И. Автореф. дисс. Новосибирск, 1955.
Лаврентьев А. П. Anat. Anz., 1925—26, 60, 475; 1927, 62, 430; 1927, 63, 268.
Лаврентьев Б. И. В сб.: Морфология автономной нервной системы. М., 1946.
Лаврентьев Б. И. Чувствительная иннервация внутренних органов. М., 1948.
Лебедев А. А. Бюлл. экспер. биол., 1954, 38, 11; 1957, 44, 8.
Линдберг О. и Эрнстер Л. В сб.: Проблемы цитофизиологии. М., 1957, 111.
Линецкий М. Л. Автореф. дисс. Харьков, 1955.
Львова В. В. Автореф. дисс. М., 1952.
Маршак М. Е. Метеорологический фактор и гигиена труда. М., 1930.
Михайлова Н. В. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1955, 1.
Михайлова Н. В. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1956, 5.
Могильницкий Б. Н. (ред.). Очерки по сосудистой проницаемости. М., 1956.
Молчанова О. П., Исаев П. Л. и Легун А. Ф. Вопр. пит., 1936, 5, 4, 53.
Мясоедова Н. А. Бюлл. экспер. биол., 1953, 36, 7.
Насонов Д. Н. В сб.: Проблема проницаемости, 1939, 18.
Насонов Д. Н. и Александров В. Я. Реакция живого вещества на внешние воздействия. М.—Л., 1940.
Наточин Ю. В. и Крестинская Т. В. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 3, 388.
Наточин Ю. В., Крестинская Т. В. и Бронштейн А. А. Докл. АН СССР, 1961, 132, 5, 1177.
Наточин Ю. В., Хлебович В. В. и Крестинская Т. В. Докл. АН СССР, 1961, 137, 6.
Овсейчик Н. К. Автореф. дисс. Одесса, 1959.
Окунев Н. В. Дисс. Л., 1922.
Окунев Н. В. Pflüg. Arch., 1924, 204, 261.
Окунев Н. В. Virch. Arch., 1926, 259, 685.
Окунев Н. В. В сб.: Проблема проницаемости. М., 1939.
Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Л., 1935, Л., 1938.
Ойвин И. А. Пат., физиол. и экспер. терапия, 1959, III, 1, 81.
Павлов И. П. Труды О-ва русских врачей. 1910—1911. Полн. собр. тр., т. III. М., 1949, 120.
Павлов И. П. Полн. собр. тр., т. V. М., 1949, 112.
Павлов И. П. Полн. собр. тр., т. III. М., 1945.
Палладин А. В. Учебник биологической химии. 1946.
Панков Ю. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1956, 5, 13; 1961, 3.
Панкова Л. П. Физиол. журн. СССР, 1955, 41, 801.

Парин В. В. и Меерсон Ф. З. Пат. физиол. и экспер. терапия, 1958, II, 6.
Петров И. Р. Bericht. path. Anat., 1922, 71, 115.
Петровский В. В. Физиол. журн. СССР, 1954, 40, 322.
Пинес Л. Я. Zschr. ges. Neurol. u. Psychiat., 1925, 100.
Подоплелов А. В. В сб.: Очерки по сосудистой проницаемости. М., 1956.
Пронина Н. Н. и Альтман Я. А. Бюлл. экспер. биол., 1954, 37, 6; 38, 11.
Резникова Л. О. Физиол. журн. СССР, 1950, 36, 608.
Резникова Л. О. Физиол. журн. СССР, 1961, 37, 2.
Рикккль А. В. Успехи совр. биол., 1939, 11, 455.
Розанова Е. Ф. Автореф. дисс. М., 1954.
Рубинштейн Д. Л. В сб.: Проблема проницаемости. М., 1939, 7, 129.
Рубинштейн Д. Л. и Львова В. В. Физиол. журн. СССР, 1938, 24, 957.
Семиглазова Е. Д. В сб.: Очерки по сосудистой проницаемости. М., 1956.
Сеченов И. М. Угольная кислота крови. 1872. Избр. тр. М., 1935.
Слободской В. Р. и Коварская Р. Л. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1956, 2, 67.
Смирнова-Замкова А. И. Врач. дело, 1946, 11—12.
Советов А. Н., Уголев А. М. и Черниговский В. Н. Тезисы докл. 17-го совещания по проблеме высшей нервной деятельности. 1956, 110.
Сперанский А. Д. Элементы построения теории медицины. М., 1935.
Сперанская Е. Н. Физиол. журн. СССР, 1956, 52, 5.
Тонких А. В. Нервные и гуморальные факторы в происхождении пневмонии и отека легких. М., 1949.
Урюпов Ю. С. Труды Всесоюзного о-ва физиологов, 1954, 2, 64.
Файтельберг Р. О. Русск. физиол. журн., 1930, 19, 224.
Файтельберг Р. О. Всасывание в пищеварительном аппарате. М.—Л., 1960.
Файтельберг Р. О., Воля З. М., Алексеева З. М., Праці Одесск. держ. ун-ту. Серія біолог. наук, 1957, 27, 147.
Черниговский В. Н. Интероцепторы. М., 1960.
Чукин К. А. В сб.: Опыт изучения регуляции физиологических функций. 1949.
Шамов В. Н. Харьковский мед. журн., 1916, 21, 102.
Шамов В. Н. Am. J. Physiol., 1916, 39, 3, 279.
Шахбазян Г. Х. Гигиеническое нормирование микроклимата производственных помещений. Киев, 1952.
Шпольский Э. В. Атомная физика, т. 1. М., 1949.
Штейнгарт К. М. Физиол. журн. СССР, 1949, 35, 330, 709;
Штейнгарт К. М. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 86.
Энгельгардт В. А. и Любимова М. Н. Биохимия, 1939, 4, 716.
Achor R. W. P., Smith L. A. Proc. Mayo Clin., 1955, 30, 207.
Adler J., Meltzer S. J. J. exp. Med., 1896, 1, 482.
Adolph E. F. Physiological regulations. Lancaster, 1943.

Adolph E. F. Physiology of man in the desert. New York, 1947. Русск. перевод: Физиология человека в пустыне. М., 1952.
Adolph E. F., Barker J. P., Hoy P. A. Am. J. Physiol., 1954, 178, 538.
Aikawa J. K., Felts J. H., Harrell G. T. Gastroenterology 1953, 24, 437.
Allgöwer M., Siegrist J. Verbrennungen. Berlin, 1957.
Allot E. N. Lancet, 1939, 1, 1035.
Amatruda T., Welt L. G. J. Appl. Physiol., 1953, 5, 759.
Anderson B. Proc. 20-th internat. Congr. physiol. Brussels, 1956, 1, 126.
Anderson B., Larson. Цит. по B. Anderson, 1956.
Anderson B., McCann S. M. Acta physiol. Scand., 1956, 35, 312.
Anderson C. H., McCally M., Farrel G. L. Endocrinology, 1950, 64, 202.
Anderson H. M., Mudge G. H. J. Clin. Invest., 1955, 34, 1691.
Archley D. W. a. oth. J. Clin. Invest., 1933, 12, 297.
Ascher L. Zschr. Biol., 1898, 19, 261.
Ascher L. Zbl. Inn. Med., 1933, 69, 402.
Atzler E., Lehman G. Pflüg. Arch., 1921, 130, 118; 1922, 197, 221.
August J. T., Nelson D. H. J. Clin. Invest., 1959, 38, 1946.
August J. T., Nelson D. H., Thorn G. W. J. Clin. Invest., 1958, 37, 1549.
Ayres P. J., Garrod Q., Simpson S. A., Tait J. F. Biochem. J. 1957, 65, 639.
Ayres P. J., Garrod Q., Tait S. A., Tait J. F. An international symposium on aldosterone. London, 1958, 143.
Baldwin E. An introduction to comparative biochemistry. Cambridge, 1949.
Ball E. G., Tucker H. F., Solomon A. K., Vennesland B. J. Biol. Chem., 1941, 140, 119.
Barclay J. A., Crampton R. F. XX Congr. intern. physiol., 1956, 59.
Barger A. C. Metabolism, 1956, 5, 480.
Barger A. C., Berlin R. D., Tulenko J. F. Endocrinology, 1958, 62, 804.
Barger A. C., Richardson G. S., Roe B. B. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1950, 73, 113.
Barger A. C., Roe B. B., Richardson G. S. Am. J. Physiol., 1952, 169, 384.
Barger A. C., Richards V., Metcalfe J., Günther R. Am. J. Physiol., 1956, 184, 613.
Barger A. C., Rudolph A. M., Yates F. E. Am. J. Physiol., 1955, 183, 595.
Barter F. C. Metabolism, 1956, 5, 369.
Barter F. C. a. oth. J. Clin. Invest., 1956, 35, 1306.
Bayley P., Bremer F. Arch. Intern. Med., 1921, 28, 773.
Beck J. C., Dyrenfurth J., Giroud C. P., Venning E. H. A. M. A. Arch. Int. Med., 1955, 96, 463.
Behnke A. R., Feen B. G., Welham W. C. JAMA, 1942, 118, 495.
Behnke A. R. Harvay lect., 1942, 37, 198.

Behnke A. R. Medicine, 1945, 24, 359.
Bellet S. Les effets des modifications du potassium sérique et tissulaire sur l'electrocardiogramme in physiopathologie du potassium. Paris, 1954.
Berger E. V., Dunning M. F., Brodie B. B., Steele J. M. Fed. Proc., 1949, 8, 10.
Bergeim Q. J. Biol. Chem., 1926, 67, 55; 70, 51.
Bergstrom W. H. Metabolism, 1956, 5, 433.
Bergstrom W. H. Pediat. Clin. North. Amer., 1959, 6, 1.
Bergstrom W. H., Wallage W. M. J. Clin. Invest., 1954, 33, 867.
Berliner R. W., Davidson D. G. J. Clin. Invest., 1957, 36, 1416,
Berliner R. W., Kennedy T. J. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1948, 67, 542.
Berliner R. W., Kennedy T. J., Orloff J. Am. J. Med., 1951, 11, 274.
Berliner R. W., Levinsky N. S., Davidson D. G., Edem M. Am. J. Med., 1958, 24, 730.
Bernard Claud. Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques de liquides de l'organisme. Paris, 1859.
Beznak A. Pflüg. Arch., 1931, 228, 604.
Bickford R. G., Winton F. R. J. Physiol., 1937, 89, 198.
Black D. A. K. Lancet, 1953, 1, 305.
Black D. A. K. Essentials of fluid balance. Oxford, 1957.
Black D. A. K., Emery E. W. Brit. Med. Bull., 1957, 13, 7.
Black D. A. K., Davies H. E. F., Emery E. W. Lancet, 1955, 1, 10, 97.
Black D. A. K., Milne M. D. Clin. Sci., 1952, 11, 397.
Blahd W. H., Bassett S. H. Metabolism, 1953, 2, 218.
Blainey J. D. Clin. Sci., 1954, 13, 567.
Bloom B. a. oth. J. Biol. Chem., 1950, 184, 1.
Bollman J. L., Flock E. V., Cain J. C., Grindlay J. H. Am. J. Physiol., 1950, 163, 41.
Bongiovanni A. M., Eisenmenger W. J. J. Clin. Endocr., 1951, 11, 152.
Borst J. G. G. Acta med. Scand., 1948, Suppl. 207, 130.
Bourne G. H., Malaty H. A. J. Physiol., 1953, 122, 1, 178.
Bowman W. Phil. Tr. Roy. Loc., 1842, 1, 57.
Boyer P. D., Lardy H. A., Phillips P. H. J. Biol. Chem., 1943, 149, 529.
Bott P. A. Renal function. Transact. of V conf. N. Y., 1954, 42.
Brasol L. Arch. Anat. Physiol., Leipzig, 1884, 210.
Bristol W. R. Am. J. Med. Sci., 1951, 221, 412.
Brodie B. B., Exelrod J., Loberman B. J., Levy B. B. J. Biol. Chem., 1949, 179, 25.
Brodie B. B. a. oth. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1951, 77, 794.
Brodsky W. A., Rehm W. S., McIntosh B. J. J. Clin. Invest., 1953, 32, 556.
Brodsky W. A., Rapoport S., West C. D. J. Clin. Invest., 1950, 29, 1021.
Bull G. M. Body water control. London, 1955, 3, 29.
Bunge G. Zschr. Biol., 1873, 9, 104.

Burch G., Reaser P., Cronwich J. J. Lab. Clin. Med, 1947, 32, 1169.
Butter A. M., Talbot N. B. New Engl. J. Med., 1944, 231, 585.
Campbell W. A. B. Arch. Dis. Childh., 1955, 30, 513.
Camus I., Roussy G. C. R. Soc. Biol. Paris, 1913, 75, 483.
Cannon W. B. Proc. Roy. Soc. B., 1918, 90, 283.
Cannon P. R., Frazier L. E., Hugues R. H. Metabolism, 1952, 1, 49.
Cardozo R. H., Edelman I. S. J. Clin. Invest., 1951, 31, 280.
Carlson A. Acta physiol. Scand., 1954, 31, 301.
Cattan R., Vesin P. Sem. Hôp. Paris, 1956, 13, 712.
Chain E., Duthie E. S. Brit. J. Exp. Pathol., 1940, 21, 324.
Chambers R., Zweifach B. W. Physiol. rev., 1947, 27, 436.
Churchill E. D., Nakasawa F., Drinker C. K. J. Physiol., 1927, 164, 415.
Clark E. R., Clark E. L. Anat. Rec., 1918—1919, 15, 151; 1921, 27, 127.
Cizek L. J., Semple R. E., Huang K. C., Gregerson M. L. Am. J. Physiol., 1951, 164, 415.
Cohen J., Schwartz R., Wallace W. M. Arch. Path., 1953, 54, 119.
Cohn W. E., Greenberg D. M. J. Biol. Chem., 1938, 123, 185.
Cohnheim O. J. Biol., 1898, 36, 129.
Conclin R. E. Am. J. Physiol., 1930, 95, 98.
Conn J. W. J. Lab. Clin. Med., 1955, 45, 6.
Conn J. W., Louis L. H. Ann. Intern. Med., 1950, 44, 1.
Convey E. J. Symp. No 8 Soc. Exp. Biol.: Active transport and secretion. Cambridge, 1954, 297.
Convay E. J., Fitzgerald O. J. Physiol., 1942, 101, 86.
Convay E. J., McCormack J. S. J. Physiol., 1953, 120, 1.
Cooke R. E. a. oth. J. Clin. Invest., 1952, 31, 798.
Cope G., Graham J. B., Mixter G., Ball M. R. Arch. Surg., 1949, 59, 1015.
Cort I., Fencl V. Physiologie der Körperflüssigkeiten. Iena, 1958.
Cort J. H., Kleinzeller A. J. Physiol., 1956, 133, 287.
Cort J. H., Matthews H. L. Lancet, 1954, 1, 1202.
Cotlove E., Holliday M. A., Schwartz R., Wallace W.M. Am. J. Physiol., 1951, 167, 665.
Crabbé J., Ross E. J., Thorn G. W. J. Clin. Endocr. Metab., 1958, 18, 1159.
Crandall L. A., Anderson M. X. Am. J. Dig. Dis., 1934, 1, 126.
Crandall L. A., Barcer S. B., Graham D. B. Gastroenterology, 1943, 1, 11, 1040.
Dahmlos I., Solé A. Bioch. Zschr., 1930, 227, 401.
Dale H. H., Laidlow P. P. J. Physiol., 1919, 52, 355.
Dale H. H., Richards A. N. J. Physiol., 1918, 52, 110.
Darrow D. C. New Engl. J. Med., 1945, 233, 91.
Darrow D. C. J. Pediat., 1946, 28, 515.
Darrow D. C. Bull. N. Y. Acad., 1948, 24, 147.
Darrow D. C. New Engl. J. Med., 1950, 242, 978.
Darrow D. C. Pediatrics, 1952, 9, 519.
Darrow G. C., Schwartz R., Jannucci J. F., Coville F. J. Clin. Invest., 1948, 27, 198.

Darrow D. C., Yannet H. J. Clin. Invest., 1935, 14, 266.
Davenport H. P. J. Physiol., 1939, 97, 32.
Davenport H. W. Am. J. Physiol., 1940, 129, 505.
Davenport H. W. Gastroenterology, 1943, 1, 383; 1946, 7, 374.
Davenport H. W. J. Biol. Chem., 1945, 158, 567.
Davies R. E. Symp. Nr. 8, Soc. Exp. Biol.: Active transport and secretion. Cambridge, 1954, 453.
Davies R. E., Galston A. W. Nature, 1951, 168, 700.
Davis J. O., Pechet M. M., Ball W. C., Goodkind M. J. J. Clin. Invest., 1957, 36, 689.
Davis J. O., Howell D. S., Hyatt R. E. Am. J. Physiol., 1955, 183, 263.
Day T. D. J. Pathol. a. Bact., 1948, 60, 150.
Day T. D. J. Physiol., 1949, 109, 380; 1952, 117, 1.
Day T., Eaves G. Biochem. a. Biophys. Acta, 1953, 10, 203.
Deane H. W., Greep R. O. Am. J. Anat., 1947, 79, 117.
Deane H. M., Smith H. W. J. Clin. Invest., 1952, 31, 197.
Deane H. M., Ziff M., Smith H. W. J. Clin. Invest., 1952, 31, 200.
Dill D. B. Life, heat and altitude. Cambridge, 1938.
Dongherti T. F., White A. Am. J. Anat., 1945, 77, 81.
Drinker C. K., Field M. E. Lymphatics lymph and tissue fluids. Baltimore, 1933.
Drinker C. K., Warren M. F. JAMA, 1943, 122, 269.
Drinker C. K., Yoffey J. M. Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. Harvard Univ. press. Cambridge, 1941.
Dunning M. F., Plum F. Am. J. Med., 1956, 20, 789.
Dunning M. F., Steele J. M., Berger E. V. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1951, 77, 854.
Dunihue F. W. Anat. Rec., 1949, 103, 432.
Duran-Reynals F. C. R. Soc. Biol. 1928, 99, 6.
Duran-Reynals F. Bact. Rev., 1942, 6, 197.
Duthie E. S. J. Path. Bact., 1935, 41, 311.
Edelman I. S. Metabolism, 1956, 5, 500.
Edelman I. S. a. oth. Surg. Gynec. Obst., 1952, 95, 1.
Edelman I. S., James A. H., Baden H., Moore F. D. J. Clin. Invest., 1954, 33, 122.
Eisenmenger W. Y. Ann. Intern. Med., 1952, 37, 261.
Eisenmenger W. Y., Blondheim S. H., Bongiovanny A. M., Kunkel H. G. J. Clin. Invest., 1950, 29, 1491.
Elkinton J. R. Danowski I. S. The body fluids: basic physiology and practical therapeutics. London, 1955.
Elkinton J. R., Taffel M. J. Clin. Invest., 1942, 21, 787.
Elkinton J. R., Winkler A. W., Danowski T. S. J. Clin. Invest., 1948, 27, 74.
Elster S. K., Freeman M. E., Dorfman M. Am. J. Physiol., 1949, 156, 429.
Elster S. K., Freeman M. E., Anderson P. R. J. Lab. a. Clin. Med., 1949, 34, 834.
Emerson W. C. J. Lab. a. Clin. Med., 1928, 14, 122.
Emmel V. M. Anat. Rec., 1940, 78, 361.
Engel F. L., Martin S. P., Taylor H. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1949, 84, 285.

Engström W. W., Liebman A. Am. J. Med., 1953, 15, 180.
Eppinger H. Die Permeabilitäts Pathologie. Berlin, 1939, Wien, 1949.
Eppinger H., Faltischek J., Kaunnitz H., Popper H. Klin. Wschr., 1934, 19, 1105, 1137.
Epstein F. H., Post R. S., McDobbell M. J. Clin. Invest., 1953, 32, 233.
Epstein F. H., Ferguson T. B. J. Clin. Invest., 1955, 34, 434.
Farrell G. L. Physiol. Rev., 1958, 38, 4, 709.
Farrell G. L. Vortrag auf dem N. Y. Heart Association Symposium on salt and water metabolism. N. Y., 1959, 12.
Farrell Gl. First intern. Congr. of endocrinology. Copenhagen, 1960.
Farquharson R. F., Salter W. T., Tibbets D. M., Aub J. C. J. Clin. Invest., 1931, 10, 221.
Feldberg W., Schilf E. Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin, 1930.
Fellers E. X., Barnett H. L., Hare K., McNamara. Pediatrics, 1949, 3, 622.
Filehne W., Biberfeld H. Pflüg. Arch., 1902, 91, 569.
Findley K. H. Res. Publ. Ass., Nerv. Ment. Dis., 1940, 20, 286.
Finkenstaedt J. T., O'Meara M. P., Merill J. P. J. Clin. Invest., 1952, 31, 627.
Fischberg A. M. Hypertension and Nephritis. London, 1955.
Fisher C., Ingram W. R., Hare W. K., Ranson S. W. Anat. Rec., 1935, 63, 29—52.
Fisher C., Ingram W. R., Ranson S. W. Ann. Arbor., 1938, X, 212.
Flemming R., Farrell G. L. Endocrinology, 1956, 59, 360.
Florkin M. L'evolution biochemique. 1944. Перевод: Флоркин М. Биохимическая эволюция. М., 1947.
Földi M., Karanyi A., Szabo G. Acta med. Scand., 1948, 129, 486.
Földi M., Rusznyak I., Szabo G. Acta med. Hung., 1952, 3, 259.
Follis R. H., Ovent-Keiles E., McCollum E. V. Am. J. Pathol., 1941, 18, 29.
Forbes G. B., Lewis A. M. J. Clin. Invest., 1956, 35, 596.
Forbes G. B., Perley A. J. Clin. Invest., 1951, 30, 558.
Fourman P. Clin. Sci., 1954, 13, 93.
Fourman P. Lancet, 1954, 2, 252.
Fox C. L., Slobody L. B. Pediatrics, 1951, 7, 186.
Franklin K. J. Science News, 1949, 10, 101.
Fruton J. S., Simmonds S. General biochemistry. N. Y., 1953.
Fulton I. F. Physiology of the nervous system. London, 1944, 229.
Gamble J. L. Companionship of water and electrolytes in the organisation of body fluids. Stanford, 1951.
Gamble J. L. Pediatrics, 1953, 11, 553.
Gamble J. L. The chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. Cambridge, 1954.
Gamble J. L., Robertson J. S. Am. J. Physiol., 1952, 171, 652.
Gamble J. L., Ross G. S., Tisdall F. F. J. Biol. Chem., 1923, 57, 633.
Gamble J. L. a. oth. J. Clin. Invest., 1953, 32, 483.

Gardner L. I., MacLachlan E. A., Berman H. J. Gen. Physiol., 1952, 36, 153.
Gaudino M., Levitt M. F. J. Clin. Invest., 1949, 38, 1487.
Gersh J., Catchpole H. R. Am. J. Anat., 1949, 85, 457.
Giebisch G., Berger L., Pitts R. F. J. Clin. Invest., 1955, 34, 231.
Giroud C. J. P., Stachenko J., Venning E. H. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1956, 92, 154.
Goldschmidt S., Dayton A. B. Am. J. Physiol., 1919, 48, 459.
Goldman R., Basset S. R. Circulation, 1955, 12, 630.
Goodoff J. J., Mac Bryde C. M. J. Clin. Endocr., 1944, 4, 30.
Gömori P., Molnar S. Arch. exp. Path. Pharmak., 1932, 167, 459.
Gömori P., Frenreisz St. Acta med. Scand., 1937, 92, 497.
Gray J. S. Gastroenterology, 1943, 1, 390.
Greenman L., Shaler J. B., Danowski T. S. Am. J. Med., 1953, 14, 391.
Gross F. First intern. Congr. of Endocrin. Copenhagen, 1960.
Gross F., Gysel H. Acta endocr., 1954, 15, 199.
Haas E. J. Biol. Chem., 1946, 163, 63.
Hageboom G. H., Schneider W. C., Pallade G. E. J. Biol. Chem., 1947, 172, 619.
Hall B. V. Proc. 5 ann. conf. nephrotic syndrome. Philadelphia, 1953. National nephrosis found. N. Y., 1954.
Hall T. S., Lehman H. Am. J. Physiol., 1945, 143, 191.
Hamburger H. I. Arch. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt. 1896, 428.
Hamburger J., Mathe G. Metabolisme de l'eau. Paris, 1952.
Hargitay B., Kuhn W. Zschr. Electrochem., 1951, 55, 539.
Hargitay B., Kuhn W. u. Wirz H. Experientia, 1951, 7, 276.
Harrison H. E., Darrow D. C. J. Biol. Chem., 1936, 113, 515.
Harrison H. E., Harrison H. C. J. Biol. Chem., 1951, 188, 83.
Harrison H. E. Tompsett R. R., Barr D. P. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1943, 54, 314.
Hartroff P. M., Hartroff W. S. Anat. Rec., 1952, 112, 39.
Hasselbalch K. A. Bioch. Zschr., 1916, 78, 112.
Hastings A. B. The electrolytes of tissues and body fluids. Harvey lectures, 1940—1941, 34, 91.
Hayes M. A., Read T. G., Baker B. L. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 1950, 75, 361.
Hedon E., Arrous J. C. R. Soc. Biol. Paris, 1899, II, 884.
Hegglin R. Schweiz. med. Wschr., 1952, 82, 1211.
Heidenhain R. Pflüg. Arch., 1891, 49, 209.
Henderson J. L. Erg. Physiol., 1909, 8, 254.
Henderson L. J., Palmer W. W. J. Biol. Chem., 1914, 17, 305.
Hetherington M. J. Physiol., 1931, 73, 184.
Hevesy G. Radioactive tracers. Their application in biochemistry, animal physiology and pathology. N. Y., 1948.
Hill A. V. Proc. Roy. Soc. London, 1930, 106, 477.
Höber R. Pflüg. Arch., 1898, 70, 624; 1899, 74, 246; 1903, 86, 109.
Holiday M. A. J. Clin. Invest., 1955, 34, 428.
Holmes J. M., Gregersen M. I. Am. J. physiol., 1950, 162, 326.
Hopf G. Dermat. Wschr., 1937 104, 513.
Hudson J. B., Chobanian A. V., Relman A. S. New Engl. J. Med., 1957, 257, 529.

Hueck W. Beitr. Path. Anat., 1920, 66, 330.
Human C., Chambers R. Endocrinology, 1943, 32, 310.
Hunter W. Medical commentaries. London, 1762.
Husson G. S. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 1950, 74, 230.
Ingle D. J. J. Clin. Endocr., 1954, 14, 1274.
Ingram W. R., Fisher C. Anat. Rec., 1936, 66, 271.
Jevell P. A. J. Physiol., 1953, 121, 167.
Kaltreider N. L., Meneely G. R., Allen J. R., Bale W. F. J. Exp. Med., 1941, 74, 569.
Keller A. D. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1937, 36, 787.
Keller A. D. Endocrinology, 1942, 30, 408.
Keller A. D., Noble W., Hamilton I. W. Am. J. Physiol., 1936, 117, 467.
Kerpel-Frönius E. Zschr. Kinderheilk., 1935, 57, 489.
Kerpel-Frönius E. Klin. Wschr. 1937, 1466.
Kerpel-Fronius E. Pathologie und Klinik des Salz und Wasserhaushaltes. Budapest, 1959.
Kerpel-Frönius E., Butler A. M. J. Exp. Pathol., 1935, 61, 157.
Kerpel-Frönius E., Leövey F. Arch. Kinderheilk., 1931, 94, 9.
Keston A. S., Rittenberg D., Schoenheimer R. J. Biol. Chem., 1937, 122, 227.
Keye J. D. Circulation, 1952, 5, 766.
Keys A. a. oth. The biology of human starvation. Minneapolis, 1950.
Kiss F., Lang A. Ideggyo gyaszati Szemle, 1954, 7, 73.
Kleeman C. P., Epstein E. H., Rubini M. E., Lamdin E. Am. J. Physiol., 1955, 182, 548.
Klinke K. Erg. Physiol., 1928, 26, 235.
Königes H. G., Otto M. Quart. J. Exp. Physiol., 1937, 26, 319.
Koranyi A. Ztschr. klin. Med., 1897, 33, 1.
Krebs H. A. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1954, 95, 45.
Krebs H. A., Eggleston L. V., Turner C. Biochem. J., 1951, 48, 530.
Krogh A. Anatomie und Physiologie der Kapillaren. Berlin, 1924. Перевод: Крог А. Анатомия и физиология капилляров. М., 1927.
Krogh A., Rehberg P. B. C. R. Soc. Biol., 1922, 87, 461.
Kubick I., Szabo J. Acta morphol. Hung., 1955, 6, 25.
Küchmeister H. Ergebn. innere Med. u. Kinderheilk., 1953, 4, 463.
Küchmeister H. Klin. Wschr., 1954, 32, 299.
Kuno Y. Human perspiration. Springfield, 1959. Перевод: Перспирация у человека. М., 1961.
Kuntz A. The autonomic nervous system. Philadelphia, 1934.
Ladell W. S. S., Waterlow J. C., Hudson M. F. Lancet, 1944, 2, 491, 527.
Landis E. M. Am. J. Physiol., 1925—1926, 75, 548.
Landis E. M. Am. J. Physiol., 1927, 81, 124; 82, 217; 1927—1928, 83, 528; 1930, 93, 353.
Landis E. M. Heart, 1929—1930, 15, 209.
Landis E. M. Physiol. Rev., 1934, 14, 404.
Landis E. M., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1946, 46, 713.
Landis E. M., Gibbon J. H. J. Clin. Invest., 1933, 12, 105.
Landis E. M., Ionas L., Angevine M., Erb W. J. Clin. Invest., 1932, 11, 717.

Laskowski M. Bioch. Zschr., 1937, 292, 319.
Lavietes P. H., Bourdillon J., Klinghoffer K. A. J. Clin. Invest., 1936, 15, 261.
Leaf A., Bartter F. C., Santos R. F., Wrong O. J. Clin. Invest., 1953, 32, 868.
Leaf A., Camara A. A. JAMA, 1949, 155, 1204.
Leaf A., Chatillon J. V., Wrong O., Tuttle E. P. J. Clin. Invest., 1954, 33, 1261.
Leaf A., Couter W. T., Newburgh. J. Clin. Invest., 1949, 28, 1082.
Lee M. N., Widdowson E. M. Biochem. J., 1937, 31, 2035.
Le Quesne L. P. Fluid balance in surgical practice. London, 1954.
Lewis P. A. The mechanism of the flare and of the wheal. Chapt. 5. The blood vessels of the human skin and their responses, London, 1927.
Levinger E. L., Escamilla R. F. J. Clin. Endocr. Metab., 1955, 15, 547.
Levitt M. F., Gaudino M. Am. J. Med., 1950, 9, 208.
Levitt M. F., Turner L. B., Sweet A. V., Pandiri D. J. Clin. Invest., 1956, 35, 98.
Levitan B. A. Am. J. Physiol., 1949, 157, 422.
Lichtwitz A., Parlier R., Hioco D., Delaville M. Presse méd., 1956, 64, 801.
Lieberman A. H., Luetscher. J. Clin. Endocr., 1960, 20, 1004.
Limbeck R. Arch. exp. Path., Pharmak., 1889, 25, 68.
Ling G. N. Phosphorus metabolism. Symposium. Baltimore, 1952, 2, 748.
Llaurado J. G. Lancet, 1955, 1, 1295.
Lorspeich W. D. Am. J. Physiol., 1947, 151, 311.
Lowe K. G. Clin. Sci., 1953, 12, 57.
Lubran M., McAllen P. M. Ouart. J. Med., 1951, 20, 221.
Luetscher J. A. Adv. Int. Med., 1956, 8, 155.
Luetscher J. A. Rec. Progr. Hormone. Res., 1956, 12, 175.
Luetscher J. A., Johnson B. B. J. Clin. Invest., 1954, 33, 1441.
McCallum W. G. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1903, 14, 105.
McCance R. A. Lancet, 1936, 1, 643, 704, 765, 823.
McCance R. A. J. Physiol., 1945, 104, 196.
McCance R. A. Canad. Med. Ass. J., 1956, 75, 791.
McCance R. A. Am. J. Med. Semin. on renal physiology, 1950, 38.
McCance R. A., Widdowson E. M. J. Physiol., 1937, 91, 266.
McCance R. A., Widdowson E. M. Proc. Roy Soc. B., 1951, 138, 115.
McCance R. A., Widdowson E. M. Brit. Med. Bull., 1957, 13, 1, 3—6.
McCance R. A., Widdowson E. M., Lehman H. Biochem. J., 1942, 36, 686.
McClean D. J. Path. Bact., 1942, 54, 284.
McClean D. Biochem. J., 1943, 37, 169.
McClure W. B., Aldrich C. A. JAMA, 1913, 81, 293.
McDougall E. J., Verzar F. Pflüg. Arch., 1935, 236, 321.
McMaster Ph. D. J. Exper. Med., 1941, 73, 85; 1946, 84, 473; 1947, 86, 293.

McMaster Ph. D., Parsons R. J. J. Exp. Med., 1939, 69, 247.
Mach R., Odier J. Schweiz. med. Wschr., 1946, 76, 579.
Mach R., Mach E., Plattner H. Schweiz. med. Wschr., 1953, 83, 30.
Mader I. J., Iseri L. T. Am. J. Med., 1955, 19, 976.
Magnus R. Arch. Exp. Path. Pharmak., 1900, 44, 68.
Magnus-Levi A. Arch. exp. Path. Pharmak., 1899, 42, 149.
Mahler R. F., Stanbury S. W. Quart. J. Med., 1956, 25, 21.
Mahoney W., Sheehan D. Brain, 1936, 59, 61—75.
Manery J. F. Physiol. Rev., 1954, 34, 334.
Mariott H. L. Brit. Med. J., 1947, 1, 245, 285, 328.
Martin G. J., Beiler J. M. Science, 1952, 115, 402.
Mason H. Acad. Press, N. Y., 1956, 12.
Mathews M. B., Dorfman A. В кн.: Asboe-Hansen G. Connective tissue in health and disease. Copenhagen, 1954.
Melville E., Hare K. Endocrinology. 1945, 36, 332.
Menkin V. J. Physiol., 1940, 129, 691.
Merrill J. P. The treatment of renal failure. N. Y., 1955.
Merrill J. P., Levine H. D., Somerville W., Smith S. Am. Intern. Med., 1950, 33, 797.
Meyer K., Chaffee E. J. Biol. Chem., 1941, 138, 491.
Meyer K., Chaffee E., Hobby G. L., Dauson M. H. J. Exp. Med., 1941, 73, 309.
Milne M. D., Stanbury S. W., Thomson A. E. Quart. J. Med., 1952, 21, 61.
Monne L. Adv. Enzymol., 1948, 8, 1.
Moore F. D. a. oth. Metabolism, 1955, 4, 379.
Moore F. D. a. oth. Metabolism, 1954, 4, 334.
Morel F., Marois M. C. R. Soc. Biol., 1948, 142, 1366.
Mudge G. H. Am. J. Physiol., 1951, 165, 113.
Mudge G. H. Bull. N. Y. Acad. Med., 1953, 29, 846.
Mudge G. H., Ames A., Foulks J., Gilman A. Am. J. Physiol., 1950, 161, 151.
Mudge G. H., Foulks J., Gilman A. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1948, 67, 545.
Mudge G. H., Foulks J., Gilman A. Am. J. Physiol., 1949, 158, 218; 1950, 161, 159.
Mulrow P. J., Lieberman A. H., Johnson B. B., Luetcher J. A. J. Clin. Invest., 1956, 35, 726.
Münzer E. Arch. exp. Path., Pharmak., 1898, 41, 74.
Nabarro J. D. N., Spencer A. G., Stoweps J. E. Quart. J. Med., 1952, 21, 225.
Nakashima K. Pflüg. Arch., 1914, 158, 290.
Nash T. P., Benedict S. R. J. Biol. Chem., 1921, 48, 463.
Newman W. F., Newman M. W. The chemical dynamics of bone mineral. Chicago, 1958. Перевод: Ньюман У. и Ньюман М. Минеральный обмен кости. М. 1961.
Newman E. W., Borley J., Winternitz J. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1944, 75, 253.
Nichols G., Nichols N. Metabolism, 1956, 5, 438.
Nickel J. F., Lawrance P. B., Leiher E., Bradley S. E. J. Clin. Invest., 1953, 32, 68.

Novi I. Pflüg. Arch., 1891, 48, 320.
Oeser H. Berlin. med. Zschr., 1951, 13/14, 12.
Oleesky S. Lancet, 1953, 1, 769.
Opie E. L. J. Exp. Med., 1948, 87, 425.
Opie E. L. J. Exp. Med., 1949, 89, 185.
Opsahl J. C. Yale J. Biol. Med., 1949, 22, 115.
Pappenheimer J. R. Physiol. Rev., 1953, 33, 387.
Pappenheimer J. R., Soto-Rivera A. Am. J. Physiol., 1948, 152, 471.
Parpart A. a. Schull I. J. cell. comp. physiol., 1935, 6, 137.
Paton D. N. J. Physiol., 1890, 11, 109.
Perkins J. G., Petersen A. B., Riley J. A. Am. J. Med., 1950, 8, 115.
Peter K. Untersuchungen über d. Bau und Entwicklung der Niere. Yena, 1909.
Peters G. Arch. exper. Path. Pharmak., 1959, 235, 155,
Peters G. Nebennierenrinden Inkretion und Wasserelektrolythhaushalt. Leipzig, 1960.
Peters J. P. Body water. The exchange of fluids in man. Baltimore, 1935.
Peters J. P. Physiol. Rev., 1944, 24, 491.
Peters J. P. J. Mt. Sinai Hosp., 1950, 17, 159.
Peters Y. P., Wakeman, Eisenman, Lee. J. Clin. Invest., 1951, 30, 130, 1305.
Peters J. P., Van-Slyke D. D. Quantitative clinical chemistry. Interpretations. Baltimore, 1932.
Pickford M., Watt J. J. Physiol., 1951, 114, 333.
Pitts R. F. Fed. Proc., 1948, 7, 418.
Pitts R. F. Am. J. Med., 1950, 9, 356.
Pitts R. F. Harvey lect. N. Y., 1952—1953, 172.
Pitts R. F. Klin. Wschr., 1955, 33, 365.
Pitts R. F., Ayer I. L., Schiess W. A. J. Clin. Invest., 1949, 28, 1, 35.
Pitts R. F., Lotspeich W., Schiess W. A., Ayer J. L. J. Clin. Invest., 1948, 27, 48.
Platt R. F. Clin. Sci., 1950, 9, 367.
Rabinowitch J. Am. J. Physiol., 1927, 82, 279.
Ragan C. Connective tissues. Transact. 4, conference. N. Y., 1953.
Rapoport S., West C. D. Am. J. Physiol., 1952, 162, 3, 668.
Recklinghausen F. Die Lymphgefässe und ihre Beziehungen zum Bindegewebe. Berlin, 1862.
Reimer A., Schook H. A., Newburgh L. H. J. Am. dietet. Ass., 1951, 29, 1042.
Relman A. S., Schwartz W. B. J. Clin. Invest., 1955, 34, 959.
Rhodin J. Dept. of Anatomy Karolinska Inst. Stockholm, 1955.
Richards A. N. Urine formation in the amphibian kidney. Harvey lect. N. Y., 1934, 93.
Richards A. N., Walker A. M. Am. J. Physiol., 1936, 118, 111.
Richter C. P. Am. J. Physiol., 1934, 110, 439.
Robinson J. R. Proc. Roy. Soc. B., 1950, 137, 378.
Robinson J. R. Dynamic aspects of water metabolism. Cambridge, 1952, 1.
Robinson J. R. Biol. rev. Cambridge Philos. Soc., 1953, 28, 2, 158.

Robinson J. R., McCance R. A. Ann. Rev. Physiol., 1952, 14, 115.
Roe I. H., Kahn B. S. JAMA, 1927, 88, 980.
Rohlhänser H. Zschr. Zellforsch. u. mikr. Anat., 1956, 44, 57.
Rominger E., Berger, Meier. Zschr. Kinderheilk., 1929, 48, 43.
Rosenbaum J. D. J. Clin. Invest., 1942, 21, 735.
Rosnagle R. S., Farrell G. L. Am. J. Physiol., 1956, 187, 7.
Ross E. J. Aldosterone in clinical and experimental medicine. Oxford, 1959. Перевод: Альдостерон. М., 1962.
Rothballer A. B., Dugger G. S. Neurology, 1955, 5, 160.
Rous P., Gilding H. P., Smith F. J. Exper. Med., 1930, 51, 807.
Rowntree L. G. Physiol. Rev., 1922, 2, 116.
Rusznyak I. Zschr. Exp. Med., 1924, 41, 532.
Rusznyak I., Földie M., Szabo G. Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes. Budapest, 1957.
Rusznyak I., Szent-Györgyi A. Nature, 1936, 138, 27.
Sabbatani L. J. Physiol. Pathol. Gen., 1901, 3, 939.
Sanders A. Q., Ebert R. H., Florey H. W. Quart. J. Exp. Physiol., 1940, 30, 281.
Saslow G. Am. J. Physiol., 1938, 124, 360.
Schade H., Menschel H. Zschr. klin. Med., 1923, 96, 276.
Schade H., Neukirch P., Halpert A. Zschr. exp. Med., 1921, 24, 11.
Scharrer E., Scharrer B. Physiol. Rev., 1945, 25, 171.
Schlossmann A. Klin. Wschr., 1925, 26, 1262.
Schoolman H. M., Dubin A., Hoffman W. S. Arch. Intern. Med., 1955, 95, 15.
Schmidt-Nielsen B. Physiol. Rev., 1952, 32, 2, 135.
Schreiner G. E. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1950, 74, 1, 117.
Schwartz I. L. Am. J. Physiol., 1950, 160, 526.
Schwartz W. B., Jenson R. L., Relman A. S. J. Clin. Invest., 1954, 33, 587.
Schwartz W. B., Relman A. S. J. Clin. Invest., 1953, 32, 258.
Schwartz W. B., Wallage W. M. J. Clin. Invest., 1951, 30, 1089.
Seldin D. W., Tarail R. J. Clin. Invest., 1950, 29, 452.
Selkurt E. E. Ann. Rev. Physiol., 1951, 13, 233.
Selkurt E. E., Post R. S. Am. J. Physiol., 1950, 162, 3, 639.
Shannon J. A. J. Clin. Invest., 1935, 14, 403.
Shannon J. A. Am. J. Physiol., 1936, 117, 206.
Shannon J. A. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1937, 37, 379.
Shannon J. A. Physiol. Rev., 1939, 19, 63.
Shannon J. A., Ficher S. Am. J. Physiol., 1938, 122, 765.
Simpson S. A., Tait J. F. Endocrinology, 1952, 50, 150.
Simpson S. A., Tait J. F. Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49, 888.
Simpson S. A. a. oth. Experientia, 1953, 9, 333.
Smith H. W. The physiology of the kidney. N. Y., 1937.
Smith H. W. The physiology of the renal circulation. Harvey lect. N. Y., 1940.
Smith H. W. The kidney. Structure and function in health and disease. N. Y., 1951.
Smith H. W. Principles of renal physiology. N. Y., 1956.
Soberman R. a. oth. J. Biol. Chem., 1945, 158, 667.
Soberman R. a. oth. J. Biol. Chem., 1949, 179, 31.

Stanbury S. W., Thomson A. E. Clin. Sci., 1952, 11, 357.
Starling E. H. J. Physiol., 1894, 16, 224.
Starling E. A. J. Physiol., 1896, 19, 312.
Starling E. H. The fluids of the body. London, 1909.
Starling E. H., Verney E. B. Proc. Roy. Soc., 1925, 97, 321.
Steele J. M., Berger E. V., Dunning M. F., Brodie B. B. Am. J. Physiol., 1950, 162, 313.
Stern J. R., Eggleston L. V., Hems R., Krebs H. A. Biochem. J., 1949, 44, 410.
Stevenson I. A. F., Welt L. G., Orloff J. Am. J. Physiol., 1950, 161, 35.
Stöhr Ph. Lehrbuch der Histologie. 13 Aufl., Iena, 1909.
Swan R. C., Axelrod D. R., Sap M., Pitts R. F. J. Clin. Invest., 1955, 34, 1795.
Swan R. C., Madisso H., Pitts R. F. J. Clin. Isvest., 1954, 33, 1447.
Szent-Györgyi A. Enzymologia, 1940, 9, 98.
Szontagh F. Orv. Hetil., 1948, 89, 57.
Taggart J. V. In symposium on the kidney. London, 1954.
Taggart S. V., Farster R. P. Am. J. Physiol., 1950, 161—167.
Tannenberg I. В кн.: Handuch d. norm. u. pathol. Physiologie, von Bethe-Embden, 1926, 7, 2, 2, 1496.
Thorn G. W., Koepf G. F., Clinton M. New Engl. J. Med., 1944, 231, 76.
Thorn G. W. a. oth. Brit. Med. J., 1957, 2, 955.
Underhill F. P., Sallick M. A. J. Biol. Chem., 1925, 63, 61.
Ussing H. H. Physiol. Rev., 1949, 29, 127.
Ussing H. H. Ion transport across biological membranes. N. Y., 1954, 19.
Valentine W. N., Cradock C. G., Lawrence J. S. Blood, 1948, 3, 729.
Van Slyke D. D., Kullen G. E. J. Biol. Chem., 1917, 30, 289.
Verney E. B. Proc. Roy. Soc., 1947, 135, 25.
Verzar F., Mc Dougall E. Absorption from the intestine. London, 1936.
Viar W. N. a. oth. Circulation, 1951, 3, 105.
Virchow R. Cellularpathologie. Berlin, 1851.
Voit E. Zschr. Biol., 1880, 16, 74.
Voit E. Zschr. Biol., 1892, 29, 325.
Wachstein M. XX Congr. Intern. Physiol., 1956, 938.
Wacker W. E. C., Vallee D. Z. New Engl. J. Med., 1958, 259, 431, 475.
Walker A. M., Hudson C. L., Findley T., Richards A. N. Am. J. Physiol., 1937, 118, 121.
Walker A. M., Bott P. A., Oliver J. Mc Dowell M. C. Am. J. Physiol., 1941, 134, 580.
Wallage W. M. Pediatrics, 1952, 9, 141.
Wallage W. M., Hastings A. B. J. Biol. Chem., 1942, 144, 637.
Walser M., Seldin D. W., Grollman A. J. Clin. Invest., 1952, 31, 669.
Warren M. F., Drinker C. K. Am. J. Physiol., 1942, 136, 207.
Wasserman K., Mayerson H. J. Am. J. Physiol., 1951, 165, 15.
Wearn J. T., Richards A. N. J. Biol. Chem., 1925, 66, 247.

Weed L. H., Cuchung H., Jacobson C. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1913, 24, 40.
Weinstein P., Yale J. Biol. Med., 1940, 12, 549.
Weir J. F., Larsen E. E., Rowntree L. G. Arch. Intern. Med., 1922, 29, 306.
Wells H. S. Am. J. Physiol., 1932, 101, 434.
Welt L. G. Arch. Intern. Med., 1952, 89, 931.
Welt L. G. a. oth. Arch. Intern. Med., 1952, 90, 355.
Wessberge H. C. R. Soc. Biol. Paris, 1913, 74, 1398.
Wesson L. G., Anslow W. P., Smith H. W. Bull. N. Y. Acad. Med., 1948, 24, 586.
Whipple G. H. The dynamic equilibrium of body proteins, hemoglobin, plasma proteins, organ and tissue proteins. Springfield, 1956.
Widdowson E. M. Lancet, 1956, 2, 629.
Wiar W. M. a. oth. Circulation, 1951, 3, 105.
Widdowson E. M., McCance K. A., Spray C. M. Clin. Sci., 1951, 10, 113.
Wilkinson B. M., McCance R. A. Quart. J. Exp. Physiol., 1940, 30, 249.
Wilson D. M., Power M. H., Kepler E. J. J. Clin. Invest. 1940, 19, 701.
Wirz H. Helv. Physiol. pharm. Acta, 1945, 3, 589.
Wirz H. Proc. of the VIII Symposium of the colston research society. N. Y., 1957.
Wirz H. Helv. physiol. pharm. Acta, 1956, 14, 359.
Wirz H. Helv. Physiol. pharm. Acta, 1953, 11, 20.
Wirz H. Premier congrés internat. de nephrologie. Excepta medica. Intern. congr. ser., 1960, 29.
Wirz H., Bott P. A. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1954, 87, 405.
Wirz H., Hargitay B., Kuhn W. Helv. physiol. pharm. Acta, 1951, 9, 196.
Wislocki G. B. Am. J. Physiol., 1916—1917, 42, 124.
Witt D. M., Keller A. D., Batsel H. L., Lynch I. R. Am. J. Physiol., 1952, 171, 3, 780.
Wolf A. V. Urinary function of the kidney. N. Y., 1950.
Wolff H. P., Koczorek K. R. Dtsch. med. Wschr., 1958, 83, 201, 250.
Wolff H. P., Koszorek K. R., Buchborn E. Acta Endocrin., 1958, 27, 45.
Wrong O. Clin. Sci., 1956, 15, 401.
Wrong O. Brit. Med. Bull., 1957, 13, 10.
Wynn V. Clin. Sci., 1955, 14, 669.
Wynn V., Rob C. G. Lancet, 1954, 1, 587.
Yoffey J. M. Biol. Rev., 1950, 25, 314.
Zimmerman B., Wangensteen O. H. Surgery, 1952, 31, 654.
Zollinger H. U. Rev. d'Hématologie, 1950, 5, 696.
Zondek S. G. Brit. med. J., 1946, 1, 905.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3

Введение. Биологическая роль воды и солей в животном организме 7

Глава I. Жидкости тела 11

Распределение жидкостей по отдельным „секторам“ или „пространствам“ тела . . . . . —

Схематическое распределение основных элементов тела 12

Определение объема жидкостей тела 13

Электролитный состав жидкостей тела 18

Глава II. Группа внеклеточных жидкостей 25

Плазма крови 26

Механизм водно-солевого обмена между плазмой крови и межтканевой жидкостью 29

Глава III. Проницаемость стенки кровеносных капилляров . 33

Глава IV. Межтканевая (интерстициальная) жидкость 44

Глава V. Лимфа 53

Глава VI. Внутриклеточная жидкость 64

Глава VII. Внешний баланс воды 79

Глава VIII. Внешний баланс солей 91

Определение солевого баланса . . . . . —

Внешний баланс электролитов 94

Глава IX. Всасывание воды и солей в желудочно-кишечном тракте 100

Глава X. Основные механизмы поддержания почками гомеостаза жидкостей тела 114

Клубочковая фильтрация 115

Канальцевая реабсорбция 117

Реабсорбция электролитов 123

Реабсорбция натрия 125

Реабсорбция воды и механизм образования гипертонической мочи 132

Канальцевая секреция 144

Реабсорбция и секреция калия 146

Глава XI. Регуляция щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 149
Константность активной реакции крови 150
Роль дыхания в поддержании щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 154
Роль тканей в поддержании щелочно-кислотного равновесия 155
Роль почек в регуляции щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 157

Глава XII. Гормональная регуляция деятельности почек по поддержанию гомеостаза жидкостей тела 165
Антидиуретический гормон задней доли гипофиза . . 167
Гормон коры надпочечников — альдостерон 175
Глава XIII. Рефлекторная регуляция гомеостаза жидкостей тела 184

Глава XIV. Роль высших отделов центральной нервной системы в регуляции водного обмена 199
Жажда 202
Корковая регуляция мочеотделения 206

Глава XV. Нарушения гомеостаза жидкостей тела 212
Дегидратация и водное истощение 214
Водное отравление 219
Гипонатриемия и натриевое истощение 224
Осмотическая гипертония, гипернатриемия и избыток натрия 230
Гипокалиемия и калиевое истощение 235
Избыток калия и гиперкалиемия 244

Глава XVI. Нейроэндокринные нарушения регуляции водно-солевого обмена жидкостей тела 246
Недостаток антидиуретического гормона (несахарный диабет — diadetes insipidus) . . . . . —
Водно-солевой обмен при диабетическом ацидозе . . 250
Нарушения регуляции водно-солевого обмена при гиперфункции коры надпочечников 253
Недостаточность коры надпочечников (бронзовая — аддисонова болезнь) 255
Нарушения водного обмена при гипо- и гипертиреоидных состояниях 257

Глава XVII. Нарушения щелочно-кислотного равновесия жидкостей тела 258
Ацидоз . . . . . —
Алкалоз 266

Глава XVIII. Методы исследования жидкостей тела 271
Методы определения объема жидкостей тела . . . . . —
Измерение объема плазмы и крови 284
Определение содержания обменных катионов в организме 288
Метод определения удельного веса человека 291
Литература 293

Борис Давыдович Кравчинский

ФИЗИОЛОГИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ЖИДКОСТЕЙ ТЕЛА

Редактор *Б. А. Бондаренко*

Техн. редактор *Г. Т. Лебедева* Корректор *Л. В. Ворченко*

Переплет художника *И. Л. Вогводина*

Сдано в набор 1/IV 1963 г. Подписано к печати 3/VII 1963 г. Формат бумаги 84 × 108¹/₃₂ Бум. л. 4,875 Печ. л. 9,75 Условных 15,99 л. Уч.-изд. л. 16,92 Тираж 3000 экз. М-20461 ЛН-71 Цена 1 р. 05 коп. Заказ № 564

Ленинградское отделение Медгиза. Ленинград, Ф-2, ул. Рубинштейна, д. 18/5
Типография им. Володарского Лениздата. Ленинград, Фонтанка, 57.

й ТЕЛА

орченко

Формат
Уч.-изд. л. 16,92
каз № 564

ейна, д. 18/5
нка, 57.

01

ΛΕΞΗ

ΠΒΔΓΚΠΟ·1966

ФИЗИОЛОГИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА